



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

PROTOCOLO

**"ASOCIACIÓN ENTRE EL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO, PROCALCITONINA Y  
HEMOGLOBINA GLUCOSILADA CON LA GRAVEDAD DEL PIE DIABÉTICO."**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA:

MIRIAM VERÓNICA RAMÍREZ BERUMEN

PRESIDENTE DE TESIS EN CIRUGÍA GENERAL:

DR. ABRAHAM PULIDO CEJUDO

ASESOR DE TESIS:

DRA. GABRIELA ELAINE GUTIÉRREZ UVALLE  
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL

MÉXICO. CIUDAD DE MÉXICO. DICIEMBRE 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AUTORIZACIÓN DE TESIS**

---

**Dr. Abraham Pulido Cejudo**

Presidente de Tesis en Cirugía general

---

**Dra. Gabriela Elaine Gutiérrez Uvalle**

Asesor de tesis

Médico Adscrito del Servicio de Cirugía General

---

**Dra. Miriam Verónica Ramírez Berumen**

Autor

## ÍNDICE

Portada	1
Dedicatoria	4
Agradecimientos	5
Resumen	6
Antecedentes	7
Planteamiento del problema	14
Justificación	15
Hipótesis	15
Objetivos	16
Metodología	16
Tipo y diseño de estudio	16
Población y muestra	17
Criterios de inclusión, exclusión, eliminación	17
Procedimiento	17
Cronograma de actividades	17
Definición de variables	18
Aspectos éticos y de bioseguridad	19
Relevancia y expectativas	20
Recursos disponibles	21
Recursos necesarios	21
Análisis estadístico	22
Resultados	23
Discusión	28
Conclusiones	29
Referencias	30, 31
Anexos	32, 33

## **DEDICATORIA**

*“Pese a todo lo que puede hacer un médico, maestro, ¿Por qué se es una hoja al viento y el auténtico poder sólo está en manos de Alá?”*

El médico, Noah Gordon.

A las mujeres de mi vida: Mamá y mis abuelas.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi casa y todo su personal, el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, que me ha hecho el cirujano que soy ahora.

A mis profesores y maestros, por su apoyo, enseñanza y abrirme el camino.

A mi familia, que siempre me ha apoyado en cada meta que me propongo.

A ti, por volver a mi en ese pasillo y caminar conmigo.

## RESUMEN

**Introducción:** El pie diabético es una de las complicaciones más comunes asociadas con la diabetes mellitus, se estima que aproximadamente del 15 al 25 % de los pacientes con diabetes desarrollan pie diabético durante el curso de su enfermedad. Parte importante de la patología del pie diabético es la enfermedad vascular, tanto arterial como venosa. Recientemente se ha estudiado el papel del índice neutrófilo-linfocito (INL) en pacientes con enfermedad arterial de etiología diabética como posible indicador de gravedad y predictor pronóstico. **Objetivo:** Asociar el índice neutrófilo/linfocito, procalcitonina y hemoglobina glucosilada con la gravedad del pie diabético. **Metodología:** Se presenta un estudio transversal analítico en una muestra de pacientes con pie diabético a los que se les obtuvo el índice neutrófilo-linfocito, procalcitonina y hemoglobina glucosilada para asociarlas con su gravedad, medida por escalas de Wagner y Texas; así como el desenlace de amputación. **Resultados:** Se incluyeron 90 pacientes en el estudio, con media de edad de 56 años y prevalencia del sexo masculino (65%) El estadio más frecuente de presentación fue Texas 3B (44%) seguido de 3D. La media de puntuación en la escala de Wagner fue de 3.5 puntos. El tipo de amputación realizada más frecuente fue la supracondílea, seguida de la amputación en raqueta. La media de HbA1c fue de 9.79%, con asociación significativa leve y directamente proporcional con la amputación mayor. El INL promedio fue de 11.86, no mostró diferencias significativas frente a los desenlaces. La PCT promedio fue de 6.9, con asociación proporcional con la amputación mayor, estadísticamente significativa. **Conclusiones:** Los resultados de este estudio abren una ventana de oportunidad para proponer estos marcadores séricos como reflejos de gravedad y evolución, para ayudar a orientar mejor la decisión terapéutica.

**Palabras clave:** HbA1c, PCT, INL, pie diabético

## ANTECEDENTES

- **DIABETES MELLITUS**

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica causada por alteraciones metabólicas de múltiples etiologías, caracterizada por hiperglucemia crónica y trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, resultado de defectos en la secreción de insulina, en su acción o en ambas<sup>1</sup>. Puede presentarse con síntomas característicos como poliuria, polidipsia, visión borrosa, pérdida de peso y polifagia. Con frecuencia, los síntomas pasan desapercibidos y se producen cambios funcionales y patológicos como consecuencia de la hiperglucemia mantenida durante mucho tiempo antes del diagnóstico. Los criterios diagnósticos incluyen glucemia al azar  $\geq 200$  mg/dl en presencia de síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia o pérdida de peso inexplicada), glucemia en ayunas (al menos durante 8 horas)  $\geq 126$  mg/dl, glucemia  $\geq 200$  mg/dl a las 2 horas tras la sobrecarga oral con 75 g de glucosa, hemoglobina glucosilada (HbA1c)  $\geq 6,5\%$ <sup>1</sup>.

Cerca del 80% de los 415 millones de personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en el mundo viven en países en desarrollo. Una proporción significativa de ellos (41.1 millones) viven en Latinoamérica. De estos, México concentra 11.5 millones y Brasil 14.3 millones<sup>2</sup>.

El impacto de la DM2 en la mortalidad ha aumentado progresivamente en México. En 1970 la DM2 era la 15va causa de muerte; en 1980 era la 9ª y en 1990 la 4ª. Desde 1998 la DM2 ha estado entre las principales causas de mortalidad en el país. En el 2000 se convirtió la más común, siendo atribuidas el 10.7% de las defunciones registradas ese año. La tasa de mortalidad por la DM2 ha aumentado desde entonces, alcanzando el 14.5% en 2010. Desde el año 2000, la DM2 ha sido la causa más común de muerte en mujeres y la segunda en hombres, detrás de la enfermedad vascular coronaria, una condición que frecuentemente se deriva de la DM2. Las tasas de mortalidad han aumentado más para los hombres (42.2-51.6/ 1 000 000; 22.2% aumento) que para las mujeres (51.2-61.8/1 000 000; 17.1% aumento)<sup>2</sup>.

Para la población diabética total en México, la edad promedio a la defunción es de 66.7 años. La mortalidad asociada a la diabetes es mayor en el centro y norte del país. La Ciudad de México se encuentra alrededor de 30 puntos sobre el promedio nacional, seguida por el estado de Coahuila. Los estados con menor mortalidad son Quintana Roo, Chiapas y Baja California Sur. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2006 mostró que la prevalencia de DM2 en el país aumentó de 6.7% en 1993 a 7.5% en el 2000 y a 14.4 % en el 2006; con aumento similar en ambos sexos y áreas rurales y urbanas. La ENSANUT 2012 encontró que la mayor prevalencia se agrupaba en adultos entre 60 y 69 años (26%), con hombres entre 50 y 59 años y mujeres entre 60 y 69 años.<sup>2</sup>



La edad de debut determina las características clínicas y la carga de la enfermedad, con mayor peso a menor edad al diagnóstico, por complicaciones crónicas e incapacidad prematura en edades productivas.<sup>2</sup>

La corrección y el control de la hiperglicemia es la base para la prevención de complicaciones microvasculares (enfermedad renal, neuropatía y retinopatía). La HbA1c promedio en la ENSANUT 2012 fue de 9.3% (2.2% menor que la reportada en 2006). Sólo 25% de los pacientes tenían una HbA1c <7%. En comparación, los datos de la Diabetes in Canada Evaluation mostraron que 51% de los pacientes tenían una HbA1c <7% y en estadounidenses, el National Health and Nutrition Examination Surveys indicó que 57% de los pacientes tenían HbA1c <7%.<sup>2</sup>

La población evaluada en la ENSANUT 2012 reportó 9.4% con historia de úlceras en miembros pélvicos o en los pies, 3% tenía alguna amputación, 2.3% tenían diagnóstico de pie diabético y 1.2% había recibido diálisis. La DM2 es la principal causa de discapacidad prematura, amputaciones no traumáticas y una de las 10 principales causas de hospitalización en los adultos mexicanos.<sup>2</sup>

Basado en los datos de la ENSANUT 2006, Reynoso-Noverón et al. estimaron que en México, 112 casos por 1000 personas con DM2 sufrirían al menos un evento isquémico coronario en los próximos 20 años; en el mismo periodo de tiempo estimaron 491 236 amputaciones no traumáticas atribuibles a la DM2. La mortalidad esperada en ese periodo es de 539 por 1000 pacientes, con un promedio de sobrevivida de 10.9 años. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del año 2012, reportó que del total de individuos con diagnóstico previo de DM, el 2 % (128 mil) requirió alguna amputación.<sup>2</sup>

En 2010, el Instituto Nacional de Salud Pública calculó que el costo directo de la DM2 más substancial era el asociado con medicamentos (\$133 143 734) seguido por las complicaciones (\$110 410 928). Los costos indirectos se asocian principalmente a la discapacidad permanente (\$409 205 846) seguido de la mortalidad prematura (\$19 623 029) y discapacidad temporal (\$6 372 059)<sup>2</sup>

- **PIE DIABÉTICO**

El pie diabético es una de las complicaciones más comunes asociadas con la diabetes mellitus, se estima que aproximadamente del 15 al 25 % de los pacientes con diabetes desarrollan pie diabético durante el curso de su enfermedad; es decir, que seis personas con DM tendrán una úlcera a lo largo de su vida.<sup>3</sup>

A nivel mundial, la incidencia anual de las úlceras del pie diabético en pacientes con diabetes mellitus oscila de 1 a 4.1 %. En los países desarrollados se ha reportado que hasta un 5 % de las personas con DM tiene problemas de pie diabético y que frecuentemente resulta en amputación. Según la Asociación Latinoamericana de Diabetes, el 58.2 % de los pacientes con DM de Brasil tiene complicaciones del pie diabético, y la incidencia reportada

en Río de Janeiro de amputaciones mayores por DM fue de 6.4/100 000 por año; en Chile se reporta un 13 % de amputaciones en los pacientes con DM; en México, entre 2004 y 2005, los egresos hospitalarios por pie diabético aumentaron en un 10 % y el número de amputaciones se incrementó a 4 %.<sup>3</sup>

El pie diabético afecta aproximadamente al 6% de los pacientes con diabetes, e incluye infección, ulceración o destrucción de los tejidos del pie. Entre el 0.03% y 1.5% de los pacientes con pie diabético requieren amputación. La mayor parte de los pacientes que llegan a la amputación inician con una úlcera, proceso que puede prevenirse con cuidado adecuado y evaluación del pie para el riesgo de complicaciones.<sup>3</sup>

La diabetes no controlada contribuye al desarrollo de neuropatía y enfermedad arterial periférica por vías metabólicas complejas; la pérdida de sensibilidad debida a la neuropatía, la isquemia causada por la enfermedad arterial, o una combinación de ambas, resultan en el desarrollo de úlceras en el pie. La diabetes también se encuentra implicada en la artropatía de Charcot, que causa destrucción progresiva del tejido óseo, articular y blandos, sobre todo en el pie y el tobillo. Se reporta prevalencia de artropatía de Charcot asociada a diabetes entre 0.08% hasta 13%. La combinación de neuropatía, cambio en el sitio de carga, microtrauma repetido y anomalías metabólicas llevan a un proceso de inflamación crónico que causa osteólisis, fracturas, dislocaciones y deformidades del pie.<sup>3</sup>

La exploración minuciosa del pie es importante para la detección temprana de cambios asociados a la neuropatía y la enfermedad arterial. La búsqueda intencionada de cambios en la piel, onicomiosis, uñas deformadas, callos, deformidades de los dedos, cambios en el arco del pie; aumento o disminución de temperatura. La neuropatía periférica se explora específicamente con el monofilamento de 10g. La enfermedad arterial periférica puede confirmarse con el índice tobillo brazo.<sup>3</sup>

La evaluación de un paciente con sospecha de infección en el pie diabético tiene tres puntos clave: determinar la extensión y severidad de la infección, identificar factores subyacentes que predisponen y promueven la infección y determinar la etiología bacteriana.<sup>4</sup>

La historia clínica debe enfocarse en los antecedentes de trauma reciente, la duración de la(s) lesión(es) actuales, síntomas sistémicos asociados y tratamiento previo, si se ha administrado alguno. Los factores mecánicos que contribuyen a la formación de una úlcera deben ser registrados; así como las cifras de glicemia previas. La exploración física describe la localización de las lesiones, su extensión (piel, tejido subcutáneo, músculos, tendones, hueso) y si el hueso es visible o palpable, ya que esto aumenta la probabilidad de que curse con osteomielitis concomitante; así como una evaluación neurológica que documente la extensión de la pérdida sensorial y una vascular, para la severidad de insuficiencia arterial o venosa.<sup>4</sup>

Los auxiliares diagnósticos incluyen una biometría hemática completa, electrolitos séricos, glicemia, marcadores de función renal; así como marcadores de inflamación como

velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR); puede utilizarse procalcitonina (PCT) si se encuentra disponible en el centro de atención.<sup>4</sup>

Los estudios de imagen iniciales incluyen radiografías simples, para evaluar fracturas, deformidades, cuerpos extraños, gas en tejidos blandos. En algunos casos la resonancia magnética puede ser útil, en particular en pacientes en los que se sospecha de osteomielitis. Deben tomarse muestras para cultivo de aerobios y anaerobios, de ser posible de tejido óseo.<sup>4</sup>

El diagnóstico de una infección en tejidos blandos es fundamentalmente clínica, con signos de inflamación y la exploración física. La posibilidad de osteomielitis se considera en pacientes con lesiones en el pie y signos de infección de tejidos profundos, así como pacientes con úlceras crónicas que no mejoran después de dos semanas de tratamiento adecuado. El diagnóstico definitivo de osteomielitis se realiza con un cultivo de hueso positivo.<sup>4</sup>

El diagnóstico diferencial se realiza con otros procesos que causan cambios inflamatorios en la piel o que pueden imitar una infección; como son trauma, artropatías por cristales, fracturas, trombosis y estasis venosa. Esto no descarta una infección, ya que no son excluyentes.<sup>4</sup>

El tratamiento requiere el cuidado de la herida, nutrición adecuada, antibioticoterapia apropiada, control metabólico y balance electrolítico. Las infecciones leves e incluso algunas moderadas pueden tratarse de manera ambulatoria. Infecciones severas y pacientes en estado séptico requieren tratamiento intrahospitalario obligado.<sup>4</sup>

El cuidado local de la herida se basa en el desbridamiento del tejido desvitalizado, mediante la técnica adecuada, y la descarga del pie; así como mantener las condiciones adecuadas para la cicatrización; particularmente en la humedad apropiada de la herida.<sup>4</sup>

En el caso de infecciones moderadas a severas, es necesario que el paciente sea evaluado por el cirujano, para el desbridamiento quirúrgico del tejido, así como para evaluar la necesidad de realizar una amputación. La determinación del nivel de amputación debe ser evaluada por un cirujano vascular.<sup>4</sup>

La terapia antimicrobiana se inicia de manera empírica, con cobertura de amplio espectro, con ajustes subsecuentes de acuerdo a la respuesta clínica y el aislamiento en cultivos. No todas las heridas requieren antibioticoterapia, particularmente en el contexto del paciente con predominio de enfermedad isquémica sobre la infecciosa. Las guías de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) clasifican la severidad de la infección y de acuerdo a esto se indica el esquema antibiótico. El tratamiento empírico debe cubrir microbiota de la piel, incluyendo estreptococos y *S. aureus*.<sup>4</sup>

- **ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO**

Entre los diversos parámetros leucocitarios, el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos (índice neutrófilo/linfocito, INL) se asocia de forma significativa a los niveles de citocinas proinflamatorias; así como con el desarrollo y progresión de las enfermedades cardiovasculares.<sup>5</sup> Es un marcador de inflamación accesible, estable y resistente a los cambios ambientales y fisiológicos, como deshidratación, actividad física, manejo de la muestra de sangre que afectan el resultado de otros marcadores. Su rol en enfermedades cardiovasculares y cáncer se encuentra bien caracterizado.<sup>5</sup> La determinación de leucocitos circulantes de sangre periférica es un método barato y sencillo, de disponibilidad generalizada, que permite evaluar la presencia de inflamación, por lo que está experimentando un nuevo auge, por ser costo-efectivo, con valor pronóstico clínico inmediato.<sup>6</sup>

Este parámetro ha demostrado un alto poder predictivo de mortalidad a corto plazo en pacientes con síndrome coronario agudo, con mortalidad a largo plazo en pacientes con falla cardíaca congestiva<sup>5</sup>; diversos estudios han investigado la relación del INL con la diabetes mellitus, la resistencia a la insulina (evaluada mediante el Homeostasis Model Assessment of Insuline Resistance HOMA-IR), la hipertensión arterial, la obesidad, la hiperlipidemia, el estilo de vida y la disfunción endotelial.<sup>7</sup> La disfunción endotelial tanto a nivel microvascular (disminución del óxido nítrico, aumento del factor de von Willebrand, factor de crecimiento endotelial vascular, dimetilarginina asimétrica [ADMA] como macrovascular (vasodilatación). Este daño es debido en parte a la inflamación del endotelio de la microvasculatura, que a su vez favorece el acúmulo de lípidos y el desarrollo de aterosclerosis.<sup>7</sup>

- **PROCALCITONINA**

La procalcitonina es un péptido de la calcitonina, con un peso molecular de 13 kDa, presente en personas sanas en rangos <0.1ng/mL. En los pacientes con infección, sus niveles se elevan entre 5 000 y 10 000 veces el rango normal.<sup>8</sup> Durante el estudio de los niveles de esta sustancia en neoplasias neuroendocrinas se encontró que se eleva también en el suero de los pacientes en condiciones de inflamación sistémica grave, como en quemaduras, pancreatitis, cirugías extensas, choque y sepsis.<sup>8</sup> La principal fuente de procalcitonina en la sepsis y en las infecciones son las células parenquimatosas no neuroendocrinas en el organismo (pulmón, hígado, riñón, grasa, músculo, estómago), las cuales carecen de la capacidad para sintetizar la hormona madura. Los valores pueden estar elevados de manera transitoria en pacientes con traumas, quemaduras graves y cirugía mayor; a diferencia de los pacientes con infecciones graves y sepsis, en los cuales los valores son superiores a 0.5ng/mL. Los niveles mayores de 2ng/mL indican un alto riesgo de choque séptico, en tanto que los niveles mayores a 10ng/mL son señal de un alto riesgo de disfunción orgánica.<sup>8</sup>

- **HEMOGLOBINA GLUCOSILADA**

La hemoglobina glucosilada (HbA1c) representa el porcentaje de hemoglobina circulante que se encuentra glicada. La glucosilación es un proceso no enzimático y como biomarcador, refleja la glicemia plasmática promedio en las 8 a 12 semanas previas a su medición. Se utiliza para realizar el diagnóstico de diabetes y su seguimiento.<sup>9</sup>

La HbA1c se reportó por primera vez por Ranbar y colaboradores en 1968, consolidándose en los siguientes años como el indicador más confiable del control glicémico<sup>9</sup>; sin embargo, hay un rango de la misma que correlaciona con un porcentaje dado de HbA1c. La medición es sencilla, costo efectiva y barata. Además, existe una relación curvilínea entre la HbA1c y las complicaciones microvasculares.

Tres ensayos en pacientes con DM2 (ACCORD, ADVANCE y VADT) demostraron que niveles bajos de HbA1c se asocian con progresión más lenta de algunas complicaciones microvasculares; al contrario, niveles elevados de HbA1c mostraron ser un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria y evento vascular cerebral.<sup>9</sup>

Una de las mayores limitantes de la HbA1c es que no refleja las cifras de glicemia a lo largo del día; estas variaciones se han relacionado con complicaciones micro y macrovasculares. Algunas condiciones como la anemia, hemoglobinopatías, enfermedad hepática y deficiencias de hierro afectan la medición; además de que no provee información detallada respecto a los ajustes del régimen terapéutico.<sup>9</sup>

La literatura sugiere que existen diferencias asociadas al grupo étnico y racial en el porcentaje de glicosilación, que afectan la exactitud de la medición de la HbA1c. Por ejemplo, la concentración en afroamericanos estadounidenses e hispanicos es 0.2-0.4% mayor que en la población caucásica.<sup>9</sup> El impacto de la edad y la raza sobre la HbA1c continúa en discusión. Algunos estudios muestran que la concentración de HbA1c aumenta aproximadamente 1mmol/mol (0.1%) por década de la vida; y que este efecto resulta del descenso en la cuenta eritrocitaria asociada al envejecimiento.<sup>9</sup>

- **MARCADORES SÉRICOS Y PIE DIABÉTICO**

Los marcadores séricos y su rol en el pie diabético ha tomado realce e interés reciente en la literatura médica, ya que el pie diabético resulta de la combinación de diferentes condiciones en el paciente que lo llevan al desenlace clínico observado.

La diabetes mellitus presenta un componente inflamatorio considerable, así como disfunción endotelial sistémica, que contribuyen a la progresión y gravedad del cuadro clínico.

Existe una asociación ya demostrada entre la nefropatía diabética y marcadores de inflamación; el INL se considera un marcador robusto de inflamación sistémica y se asocia a condiciones como síndrome metabólico y resistencia a insulina. Se ha demostrado alteración en funciones de linfocitos y neutrófilos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2. El INL se encuentra significativamente elevado en pacientes con DM y con intolerancia

a la glucosa comparados con pacientes con tolerancia normal a la glucosa. Cambios en el sistema inmune innato reflejados por la cuenta total de neutrófilos y el sistema inmune adaptativo en términos de la cuenta total de linfocitos se asocian con el desarrollo de enfermedad renal en el paciente diabético. Winter y Wang observaron mayor proporción de linfocitos activados en pacientes con proteinuria en rangos no nefróticos y diabetes mellitus, comparado con pacientes con diabetes mellitus no proteínuricos (controles). Concluyeron que se trata de un mecanismo inflamatorio relevante en el desarrollo de nefropatía diabética <sup>6</sup>

Martínez Urbistondo observó el INL como marcador de disfunción endotelial sistémica asociado a enfermedad microvascular y riesgo cardiovascular; teniendo una asociación significativa a la alteración del cociente albúmina/creatinina urinario, independientemente de la edad, hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia o filtrado glomerular patológico. Concluyendo que el INL es un potencial marcador de disfunción endotelial sistémica económico, rápido, no invasivo e independiente en sujetos asintomáticos. <sup>11</sup>

Yapter y Berck observaron la Hba1c y el INL tres grupos de pacientes diabéticos: amputados, desbridados, operados. El INL fue más elevado en pacientes que requirieron amputarse, seguidos por los que se trataron con desbridación. Las diferencias en el INL fueron significativas y concluyeron que puede utilizarse como biomarcador predictivo para determinar el progreso a amputación. No encontraron alguna diferencia significativa de HbA1c en los tres grupos de pacientes. <sup>12</sup>

Metineren y Turan estudiaron en INL y la PCR de pacientes con pie diabético, entre dos grupos: los supervivientes y los que no. Observaron que no había diferencia significativa entre el INL y PCR de los dos grupos de pacientes. Sin embargo, si hubo diferencia significativa entre el INL prequirúrgico y postquirúrgico, así como los valores de PCR en pacientes supervivientes, con tendencia a la baja en el postquirúrgico. No hubo diferencia significativa en INL prequirúrgico y postquirúrgico entre supervivientes y no supervivientes. Concluyeron que la edad era un factor asociado a mayor mortalidad (mayores de 73 años) y el nivel de PCR. <sup>13</sup>

Vatari Khah estudiaron a pacientes con úlceras en pie diabético y encontraron que el INL se asocia independientemente con mayor probabilidad de no curación, aún después de ajustar a infecciones y diferentes factores; la HbA1c fue un factor predictivo significativo de curación o no de la herida; sin embargo, el INL y la HbA1c no estuvieron asociados entre sí. <sup>14</sup>

Parte importante de la patología del pie diabético es la enfermedad vascular, tanto arterial como venosa. Se ha estudiado el INL en pacientes con enfermedad arterial; Tasoglu et al observaron que un INL >5.2 prequirúrgico fue un factor predictivo independiente para amputación en el paciente con isquemia aguda del miembro pélvico; pero no evaluaron pacientes amputados por DM. <sup>14</sup>

Demirdal y cols encontraron que en pacientes con enfermedad arterial periférica y en los que requirieron amputación el INL se encontraba más elevado en los que requirieron amputación mayor y en pacientes con DM y amputados; pero no fue de utilidad en predecir neuropatía periférica y el desenlace del tratamiento. Un INL >6.5 presenta asociación significativa con enfermedad arterial. <sup>15</sup>

Altay et al recomendaron el uso de la PCT en el diagnóstico y seguimiento del paciente con pie diabético dado su posible papel pronóstico. Por otra parte, esta asociación parece aún discrepante, Kanakas et al encontraron que aunque la PCT era más elevada en el grupo de los pacientes amputados no hubo diferencia significativa respecto a los no amputados. <sup>10</sup>

Al-Shammaree encontró que la PCT puede ser marcador asintomático en pie infectado con Wagoner alto en combinación con otros marcadores de inflamación (VSG, leucocitos, porcentaje de neutrófilos). Jafari et al evaluaron PCT como marcador de infección bacteriana en úlceras de pie diabético y encontraron que PCT 1.2 ng/mL era estadísticamente significativo para confirmar infección. <sup>16</sup>

Umapathy et al reportaron la PCT como marcador diagnóstico válido con buena sensibilidad y especificidad en distinguir pie diabético infectado del no infectado. Correlación estadísticamente significativa con TNF alfa, células T helper. Concluyeron que puede utilizarse como marcador de infección y además observaron que la PCT correlaciona con el ayuno y la HbA1c. <sup>17</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Tomando en consideración que el paciente diabético con pie infectado es una situación frecuente de atención en los servicios quirúrgicos y su presencia y manejo representan un porcentaje importante de el uso de recursos, estancia, costos de atención y morbilidad así como mortalidad, es necesario identificar los biomarcadores que podrían orientar a predecir qué pacientes presentan mayor probabilidad de desarrollar complicaciones durante su estancia intrahospitalaria y tratamiento; para así poder reconocer a los pacientes con mayor predisposición a presentarlas y establecer medidas de prevención, así como una vigilancia más estrecha. El índice neutrófilo/linfocito y la procalcitonina han mostrado ser útiles como predictores de severidad en diferentes procesos sépticos, y para su aplicación se requiere únicamente realizar la toma de una muestra de sangre. Dada la sencillez para determinar los valores de estos marcadores, se pueden evaluar para medir la severidad del cuadro infeccioso del paciente con pie diabético.

## **JUSTIFICACIÓN**

### **Magnitud**

La diabetes mellitus en México tiene una incidencia 10.3% en mujeres y 8.4% en hombres, de acuerdo a la ENSANUT 2016, con una mortalidad al alza respecto a la ENSANUT 2012 y 2006. De 15 a 25% de los pacientes con diabetes mellitus desarrollará pie diabético durante el curso de su enfermedad, con altas probabilidades de requerir tratamiento quirúrgico radical de la misma. De la población estudiada en la ENSANUT 2016, el 46.4% reconoció que no realiza medidas preventivas para evitar o retrasar las complicaciones de la misma.

### **Factibilidad**

El estudio es factible, ya que el hospital cuenta con el equipo necesario para realizar y analizar de una muestra de sangre periférica la cuenta leucocitaria (biometría hemática) y la procalcitonina; marcadores que se obtienen de una muestra de sangre periférica del paciente.

### **Vulnerabilidad**

El estudio encuentra una limitante en la población que atiende el hospital, ya que en su mayoría se presentan en estados avanzados de la enfermedad, con mal apego al tratamiento, pobre control y por las condiciones en las que se presentan, no son candidatos a tratamiento conservador.

### **Trascendencia**

El estudio resulta trascendente, ya que de encontrarse asociación entre el INL y el nivel de HbA1c con el nivel de amputación y el desenlace clínico de los pacientes con pie diabético, podrían establecerse cambios tempranos en el abordaje y manejo de estos pacientes, desde el contacto inicial con los mismos.

## **OBJETIVO**

### **Objetivo general**

Asociar el índice Neutrófilo / Linfocito, procalcitonina y hemoglobina glucosilada con la gravedad del pie diabético

### **Objetivos específicos**

1. Correlacionar los niveles de procalcitonina, hemoglobina glucosilada y el índice neutrófilo/linfocito con la gravedad del pie diabético
2. Comparar los marcadores séricos con el desenlace de amputación
3. Asociar las variables clínico epidemiológicas de la muestra de estudio con el nivel sérico de los marcadores de interés
4. Identificar los mejores predictores de gravedad en el pie diabético y probabilidad de amputación
5. Determinar el mejor punto de corte de cada marcador de interés para predecir gravedad y desenlace de amputación
6. Describir las características clínico epidemiológicas de la muestra



## HIPÓTESIS

Nula (H0): El Índice Neutrófilo / Linfocito, procalcitonina y hemoglobina glucosilada no se asocian con la gravedad del pie diabético

Alternativa (H1): El Índice Neutrófilo / Linfocito, procalcitonina y hemoglobina glucosilada se asocian con la gravedad del pie diabético

## METODOLOGÍA

- **Diseño del estudio**

Estudio transversal analítico.

- **Universo**

Pacientes con pie diabético.

## POBLACIÓN Y MUESTRA

- **Población.**

Pacientes con pie diabético y amputación de la extremidad a los que se les miden los marcadores de interés.

- **Muestra.**

Pacientes con pie diabético y amputación de la extremidad a los que se les miden los marcadores de interés y que fueron tratados en el departamento de Cirugía general del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

- **Cálculo para el tamaño de la muestra**

Muestra calculada con programa Epi-Info, CDC Atlanta y Organización Panamericana de la Salud.

Intervalo de Confianza (IC)	95%
Poder	80%
Relación no expuestos: expuestos	1:1
% de evento esperado en el grupo no expuesto	16%
Ajuste por método de Fleiss	
n para grupo no expuesto:	11
n para grupo expuesto:	11
n=	22

## Muestreo

No probabilístico de inclusión consecutiva.

## Criterios de inclusión

- Pacientes mayores a 18 años, de cualquier sexo, con diagnóstico establecido de pie diabético que ingresen al servicio de Patología Quirúrgica Aguda del Hospital General de México. Dr. Eduardo Liceaga para manejo y seguimiento.
- Pacientes que cuenten con determinaciones séricas de los marcadores de interés.

### Criterios de exclusión

- Pacientes cuyos expedientes se encuentren incompletos o no reporten alguna de las variables de interés.
- Pacientes cuyas determinaciones séricas de los marcadores de interés se vean modificados por otra patología distinta a la diabetes.
- Pacientes con enfermedades autoinmunes, inflamatorias o neoplásicas.

### Criterios de salida

- Pacientes incluidos en la muestra que posteriormente sean diagnosticados con una enfermedad distinta a la diabetes, que resulte en la modificación de los marcadores de interés.

### Presupuesto

Estudio no financiado por patrocinador externo.

### PROCEDIMIENTO

Se elegirán como candidatos a participar en el estudio a los pacientes con diagnóstico establecido de pie diabético que acudan a valoración y manejo en el Hospital General de México, que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Se obtendrán los expedientes clínicos de estos pacientes en búsqueda de las variables clínico-epidemiológicas de interés, características y gravedad del pie diabético así como su desenlace en amputación o preservación anatómica. Se capturarán además las determinaciones de hemoglobina glucosilada, procalcitonina e índice neutrófilo linfocito. Se incluirán aquellos que cumplan con el registro de todas éstas. Los pacientes se incluirán en forma consecutiva hasta obtener el tamaño de muestra calculada.

Una vez obtenida la muestra, se hará la extracción de datos de las variables de interés mediante el instrumento de extracción en físico (Documento 1). Se realizará el vaciado de los datos del documento fuente a una base de datos electrónica codificada para realizar el análisis de los datos y obtener los resultados.

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	2019						
	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT
Búsqueda y recopilación de antecedentes y referencias documentales.	■	■					
Elaboración de marco teórico			■	■			
Elaboración de planteamiento del problema, justificación, objetivos, hipótesis, criterios de inclusión			■	■			

exclusión.							
Registro y revisión del protocolo por el comité de investigación de estudios retrospectivos.							
Revisión de base de datos y expedientes							
Organización y análisis de los resultados							
Elaboración de discusión y conclusiones							
Redacción del artículo científico							
Envío del artículo y realizar correcciones							

### OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Dimensión	Indicador	Escala	Reactivo
<i>Edad</i>	<i>Clínica</i> Edad en años desde el nacimiento hasta el momento de la evaluación.	<i>Expediente clínico</i> Edad en años reportada al momento de la evaluación	Cuantitativa continua	Edad en años
<i>Sexo</i>	<i>Clínica</i> Caracteres sexuales externos para la atribución fenotípica de género como masculino o femenino	<i>Expediente clínico</i> Reporte de caracteres sexuales externos	Cualitativa nominal dicotómica	0. Femenino 1. Masculino
<i>Gravedad del pie diabético</i>	<i>Clínica</i> Escala de Wagner y Texas de valoración de	<i>Clínica</i> Puntuación por escala	Cualitativa ordinal	Puntuación por escala

	la gravedad del pie diabético.			
<i>Hemoglobina glucosilada</i>	<i>Laboratorial</i> Heteroproteína de la <u>sangre</u> que resulta de la unión de la <u>hemoglobina</u> (Hb) con <u>glúcidos</u> unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y el 4.	<i>Laboratorial</i> Valor sérico de hemoglobina glucosilada	Cuantitativa continua	Valor de hemoglobina glucosilada
<i>Procalcitonina</i>	<i>Laboratorial</i> Péptido precursor de la calcitonina	<i>Laboratorial</i> Valor sérico de procalcitonina	Cuantitativa discreta	Valor de procalcitonina
<i>INL</i>	<i>Laboratorial</i> Índice neutrófilo linfocito	<i>Laboratorial</i> Valor del índice neutrófilo linfocito	Cuantitativa continua	Valor de INL
<i>Amputación</i>	<i>Clínica</i> Separación o corte de un miembro o una parte del cuerpo de un ser vivo, generalmente por medio de una operación quirúrgica.	<i>Clínica</i> Presencia o ausencia de amputación	Cualitativa nominal dicotómica	0. No 1. Si

<i>Zona de amputación</i>	<i>Clínica</i> Área topográfica de la extremidad inferior donde se realiza la amputación.	<i>Clínica</i> Topografía de la amputación	Cualitativa nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Raqueta</li> <li>2. Transmetatarsiana</li> <li>3. Infracondílea</li> <li>4. Supracondílea</li> </ol>
---------------------------	--	---	--------------------------------	--

### **ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD**

Según definición de la Ley General de Salud en el capítulo de Investigación, es un estudio de riesgo menor al mínimo que requiere la revisión de expedientes clínicos.

La elaboración de este protocolo de investigación está realizada bajo la normatividad vigente que a continuación se enuncia:

1. Declaración Universal De Los Derechos Humanos (ONU, 1948).
2. Código de Nuremberg (1947).
3. Declaración de Helsinki (2010).
4. Código Internacional De Ética Médica (Sidney 1968).
5. Declaración de Ginebra Relativa al Juramento De Fidelidad Profesional del Médico (Sidney 1968).
6. Declaración sobre los Derechos del Paciente (Bali 1995).
7. Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud en México (1983-1988 en el Plan Nacional de Desarrollo).
8. Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos título primero, capítulo I De las Garantías Individuales.
9. International Conference on Harmonization (ICH) of Good clinical practice (GCP) (2013).

### **Conflicto de intereses**

Los autores no reportan conflictos de interés.

### **RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS**

Este estudio pretende determinar la utilidad de la aplicación de tres marcadores sencillos de obtener en la valoración del estado inflamatorio del paciente, con la finalidad de correlacionar con la morbilidad en la población mexicana, medida mediante el uso de escalas ampliamente validadas para la determinación de la gravedad de la enfermedad; con la intención de identificar pacientes de alto riesgo y así crear medidas que nos lleven a una mejora continua de la atención médico-quirúrgica. Este estudio permite reconocer, de manera objetiva, a aquellos pacientes que tienen elevado riesgo de presentar un alto grado de severidad en su padecimiento, y no solamente basado en aproximaciones empíricas, sino determinado por escalas ampliamente utilizadas buscando establecer así estrategias y

atender de manera diligente y con los recursos necesarios para disminuir la morbilidad y mortalidad y mejorar el desenlace de dichos pacientes.

Se propone presentar el proyecto en el congreso de cirugía general de 2020, y eventualmente publicarlo en alguna revista científica como artículo original. De igual manera será utilizado como herramienta para obtención de grado de especialista en Cirugía General para la Dra. Miriam Verónica Ramírez Berumen.

### **RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)**

Se utilizará la base de datos de pacientes de la Clínica Patología Quirúrgica Aguda del servicio de Cirugía General del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Como equipo para procesar la información se utilizará Computadora (Lenovo), Tablet (IPad), Hojas blancas, Carpetas de almacenamiento, memoria USB.

Como recursos humanos, el investigador principal es la Dra. Gabriela Gutiérrez Uvalle, y como investigador asociado del proyecto la Dra. Miriam Verónica Ramírez Berumen.

El investigador principal con ayuda del investigador asociado realizará la colecta de los datos relevantes, el llenado de las hojas de datos y el traspaso a la base de datos en Excel, donde se realizará el análisis estadístico correspondiente con ayuda del investigador asociado, para posteriormente realizar la redacción de resultados, del artículo y de la publicación.

### **RECURSOS NECESARIOS**

Contar con acceso a base de datos de pacientes de la Clínica de Patología quirúrgica aguda del servicio de Cirugía General y a los expedientes clínicos de los pacientes elegibles para el estudio, disponer del acervo bibliográfico y del acceso a internet del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

## **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

La normalidad de la distribución de las variables cuantitativas de interés se establecerá con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se optará por un análisis estadístico de distribución libre (medianas) o paramétrico (medias) en función de la simetría. La estadística descriptiva se utilizará para variables cuantitativas y se medirá con medianas y rangos o medias, varianza y desviación estándar. Para las variables cualitativas se emplearán proporciones. Como medidas de precisión se emplearán IC95% (Intervalo de Confianza al 95%).

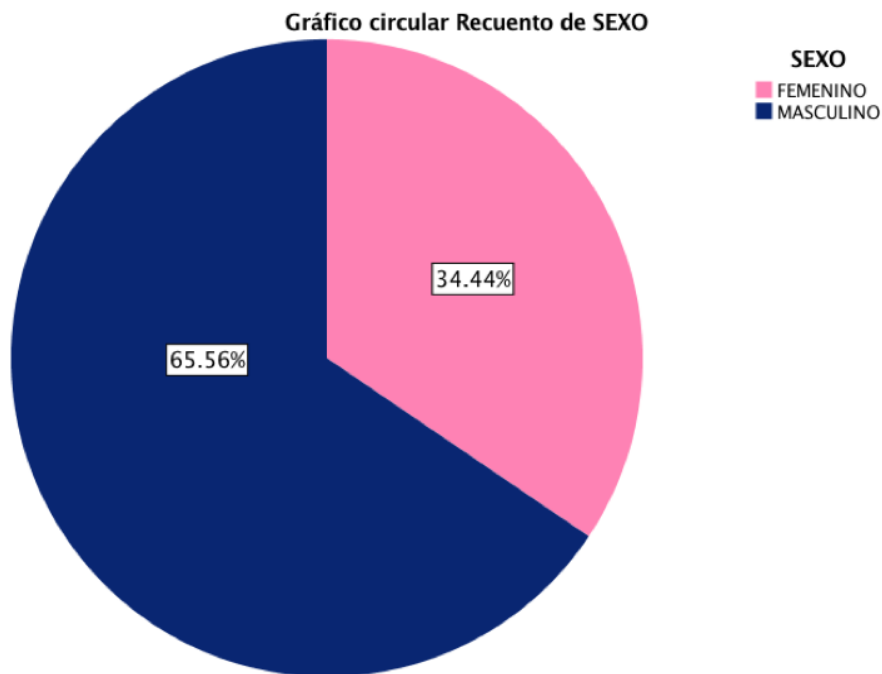
Para la estadística inferencial se utilizará la prueba T de Student para muestras relacionadas. Para determinar asociación y correlación se empleará la prueba de correlación  $r^2$  de Pearson para variables escalares y el coeficiente de correlación Phi para dicotómicas. La comparación de medianas independientes se realizará con la prueba U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis, para dos muestras relacionadas dicotómicas utilizaremos la prueba de McNemar. La prueba  $\chi^2$  se utilizará para la comparación de proporciones de las variables categóricas dicotómicas. Se considera significativo un valor de  $p < 0.05$ .

El estudio se ha apegado al cumplimiento de las guías STROBE para estudios epidemiológicos observacionales (transversal). Los datos se procesarán con el programa *SPSS versión 20.0 de IBM para Windows 7*; *Epidat* de la Xunta de Galicia y Organización Panamericana de la Salud versión 3.1 y *Epi Info versión 7.0* de la CDC de Atlanta.

## RESULTADOS

Se incluyeron 90 pacientes en el estudio. No tuvimos pérdidas de seguimiento. La prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov mostró una distribución normal de la población. La media de edad fue de 56.5 años (DE 11.62 años). El sexo masculino prevaleció en la muestra (n=59, 65.5%). La clasificación de Texas más frecuente fue la B3 (n=40, 44.4%), seguido de la D3 (n=15, 16.7%), B2 (n=13, 14.4%), la C3 (n=12, 13.3%), A3 (n=5, 5.6%), C2 (n=2, 2.2%) D2 (n=2, 2.2%) y B1 (n=1, 1.1%). La media de puntuación de Wagner fue de 3.5 puntos (DE 0.76).

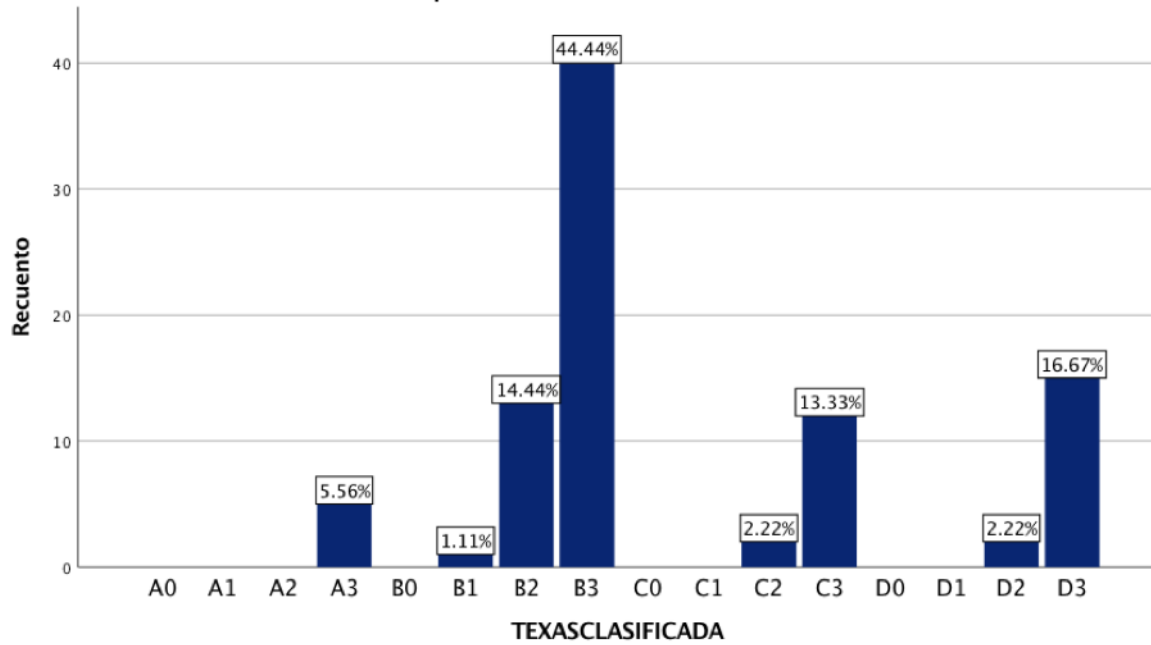
**GRÁFICA 1: DISTRIBUCIÓN POR SEXO.**





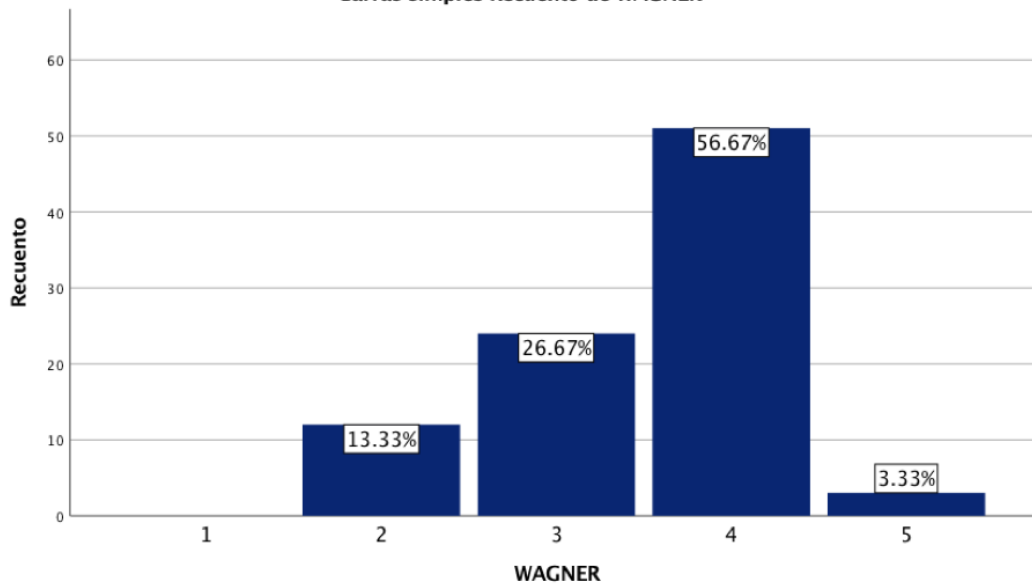
### GRÁFICA 2: DISTRIBUCIÓN POR ESCALA DE TEXAS.

Barras simples Recuento de TEXASCLASIFICADA



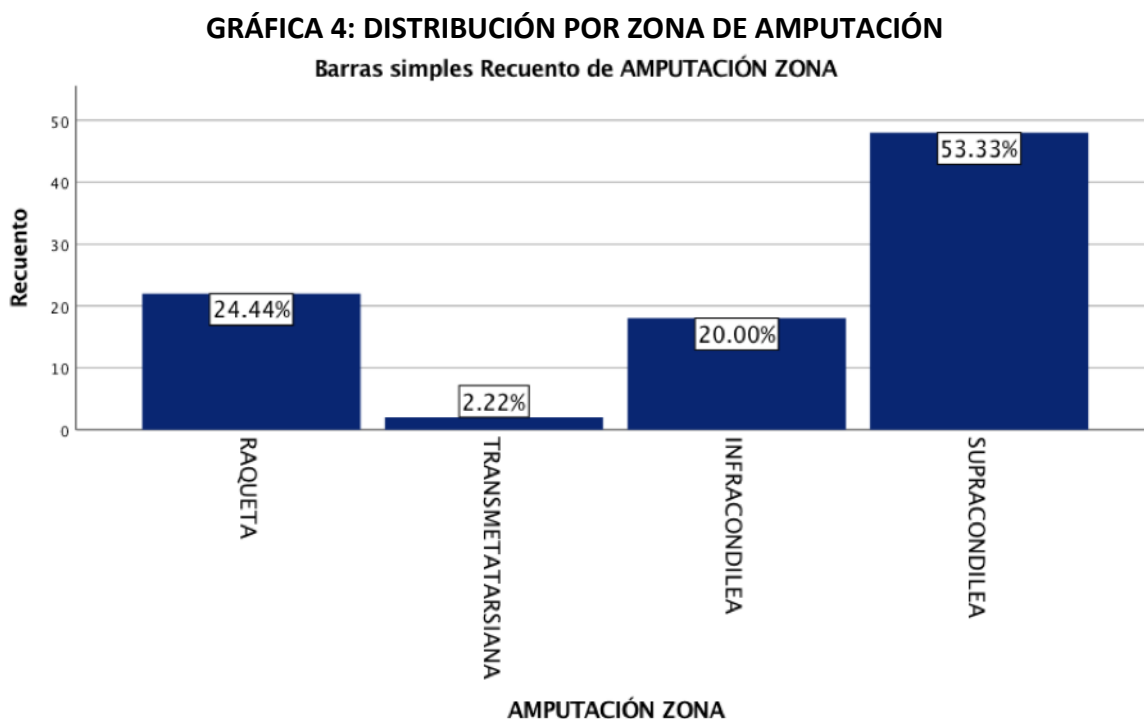
### GRÁFICA 3: DISTRIBUCIÓN POR ESCALA DE WAGNER.

Barras simples Recuento de WAGNER



Respecto a los exámenes de laboratorio, la media de Hb1Ac fue de 9.79 (DE 2.92), procalcitonina 6.9 (DE 23.5) e INL 11.86 (DE 10.05).

El tipo de amputación más prevalente fue la amputación mayor (n=66, 73.3%). Siendo la zona supracondílea la más frecuentemente amputada (n=48, 53.3%), seguida de la raqueta (n=22, 24.4%), la infracondílea (n=18, 53.3%) y finalmente la transmetatarsiana (n=2, 2.2%).

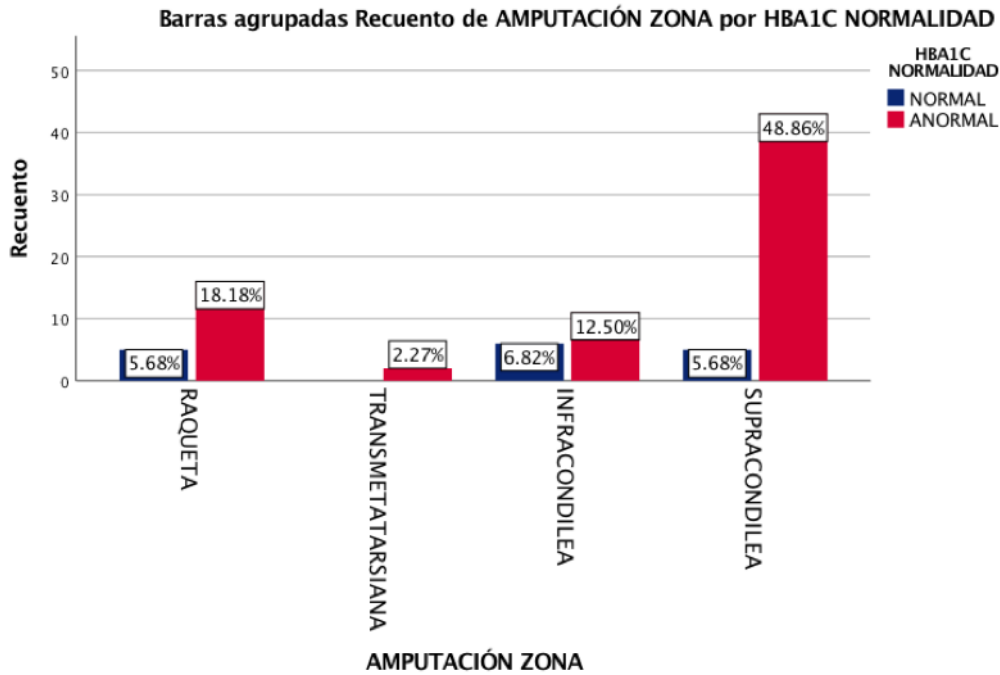


- **Marcador HbA1c**

Se evidenció una asociación estadísticamente significativa, leve y directamente proporcional entre los pacientes con HbA1c anormal con el desenlace de amputación supracondílea ( $r=0.221$ ,  $p=0.039$ ). Los pacientes con HbA1c anormal mostraron 3.2 veces más probabilidades de ir a amputación supracondílea frente al resto (RR 3.26, IC95% 1.96-10.37).

La HbA1c anormal se asoció a estadios 3B y posteriores en la escala de Texas. ( $r=0.212$ ,  $p=0.046$ ).

### GRÁFICA 5: ZONA DE AMPUTACIÓN Y HBA1C ANORMAL.

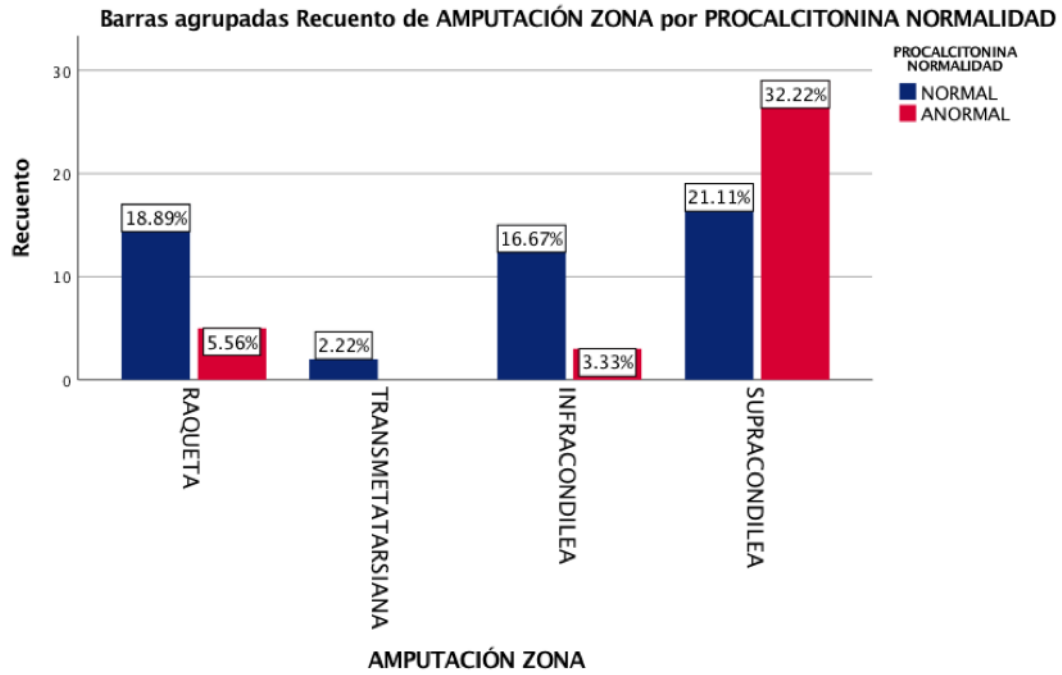


- **Marcador procalcitonina.**

La procalcitonina anormal se asoció en forma estadísticamente significativa, leve y directamente proporcional con la amputación mayor ( $ro=0.249$ ,  $p=0.018$ ). Los pacientes con procalcitonina anormal mostraron 3.5 veces más probabilidades de cursar con amputación mayor frente al resto (RR 3.57, IC95% 2.01-10.95). En adición, la procalcitonina anormal tiene 6.4 veces más probabilidades de cursar con amputación supracondílea ( $ro=0.419$ ,  $p<0.005$ , RR 6.4, IC95% 2.47-16.99)

La procalcitonina anormal se asoció a estadios 3B y posteriores en la escala de Texas. ( $ro=0.266$ ,  $p=0.012$ ), así como a la clasificación 5 de Wagner ( $ro=0.222$ ,  $p=0.035$ ).

### GRÁFICA 6: ZONA DE AMPUTACIÓN Y PROCALCITONINA.



- **Marcador INL**

El INL no mostró diferencias estadísticamente significativas frente a los desenlaces.

## DISCUSIÓN

Se incluyeron 90 pacientes en el estudio, con media de edad de 56 años y prevalencia del sexo masculino (65%) El estadio más frecuente de presentación fue Texas 3B (44%) seguido de 3D. La media de puntuación en la escala de Wagner fue de 3.5 puntos. El tipo de amputación realizada más frecuente fue la supracondílea, seguida de la amputación en raqueta. La media de HbA1c fue de 9.79%, con asociación significativa leve y directamente proporcional con la amputación mayor. El INL promedio fue de 11.86, no mostró diferencias significativas frente a los enalces. La PCT promedio fue de 6.9, con asociación proporcional con la amputación mayor, estadísticamente significativa.

La HbA1c promedio registrada en el grupo de pacientes fue de 9.79%, consistente con lo reportado por la ENSANUT 2012, que observó 9.3%; en el presente estudio se observó que correlaciona de manera significativa, leve y directamente proporcional con el desenlace de amputación supracondílea ( $r=0.221$ ,  $p=0.039$ ); se asoció a estadios de mayor gravedad medidos por escalas de Wagner y Texas, como se esperaba. Podría realizarse seguimiento posterior de los pacientes, para determinar si representa un factor predictivo de curación de la herida en nuestra población, como lo observado por Vatari.

La procalcitonina anormal se asoció en forma estadísticamente significativa, leve y directamente proporcional con la amputación mayor ( $r=0.249$ ,  $p=0.018$ ), con 3.5 veces más probabilidades de cursar con amputación mayor y 6.4 más probabilidad de que esta sea supracondílea; esto correlaciona con lo observado por otros grupos, en los que la PCT se muestra elevada en pacientes que requieren amputación e infectados, aún asintomáticos. La asociación observada a estados 3B y mayores en escala de Wagner, así como de puntaje mayor a 5 en Texas se asocia a la gravedad del cuadro al captar a los pacientes en nuestra institución.

El INL no mostró diferencias estadísticamente significativas frente a los desenlaces, aunque el valor promedio fue de 11.86, reflejo del estado inflamatorio de los pacientes y que correlaciona con lo reportado por Tasoglu y Demirdal, que encontraron niveles mayores a 5.2 y 6.5 respectivamente. Esto abre la posibilidad de comparar el INL pre y postquirúrgico, en el seguimiento a los pacientes.

## CONCLUSIONES

- La procalcitonina y hemoglobina glucosilada se asocian con la gravedad del pie diabético.
- El INL no se asocia con la gravedad del pie diabético.
- La HbA1c anormal se asocia a estadios 3B y mayores en la escala de Texas.
- La HbA1c anormal se asocia a amputación supracondílea.
- La procalcitonina anormal se asocia a amputación mayor, supracondílea.
- La procalcitonina anormal se asocia a estadios 3B y posteriores en la escala de Texas y a la clasificación 5 de Wagner.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Diabetes Mellitus tipo 2. Francisco Javier García Soidám; Fernando Malo. Fistera. Abril 25, 2019
2. Omar Y. Bello-Chavolla, Rosalba Rojas-Martinez, Carlos A. Aguilar-Salinas, Mauricio Hernández-Avila, Epidemiology of diabetes mellitus in Mexico, *Nutrition Reviews*, Volume 75, Issue suppl\_1, January 2017, Pages 4–12
3. Diagnosis and management of diabetic foot complications. Boulton et al. American Diabetes Association, Inc. 2018
4. Clinical manifestations, diagnosis and management of diabetic infections of the lower extremities. Amy C Weintrob MD, Daniel J Sexton MD. Up to Date. Oct 03, 2018. From <https://www-uptodate-com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-management-of-diabetic-infections-of-the-lower-extremities>
5. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. Afari ME, Bhat T. [Expert Rev Cardiovasc Ther.](#) 2016;14(5):573-7
6. Use of readily accesible inflammatory markers to predict diabetic kidney disease. Winter L, Wong LA et al. [Front Endocrinol \(Lausanne\).](#) 2018 May 22;9:225
7. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. Martínez-Urbistondo, Beltrán, Beloqui, Huerta. *NEFROLOGIA* 2016; 36(4): 397-403. Febrero 2016
8. Marcadores de sepsis. Sánchez Zúñiga M, Castro Padilla J, Morones Romero O. Sepsis. Colección MEMORIA. Academia Mexicana de Cirugía. 2009
9. A view beyond HbA1c: Role of continuous glucose monitoring. Chehregosha, H., Khamseh, M.E., Malek, M. et al. *Diabetes Ther* (2019)
10. Predictive value of soluble CD 14, Interleukin-6 and procalcitonin for lower extremity amputation in people with diabetes with foot ulcers: A pilot study. Karakas A, Arslan E, Cakmak T, Aydin I, Akgul EO, Demirbas S, et al. *Pak J Med Sci* 2014;30(3):578-582
11. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. Martínez-Urbistondo et al. *Revista de la Sociedad Española de Nefrología*. Julio 2015.
12. Can ratio of neutrophil-to-lymphocyte count and erythrocyte sedimentation rate in diabetic foot infection predict osteomyelitis and/or amputation? Yapici, Berk et al. *Hematology Reports* 2017; 9:6981.
13. Comparison of the Neutrophil/Lymphocyte ratio and C-Reactive Protein levels in patients with amputation for diabetic foot ulcers. Metineren and Dülgeroglu. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2017, Vol 16 (1) 23-28.
14. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diabetic wound healing. Vatankhah et al. *J Vasc Surg*. 2017 February ; 65 (2): 478-483.
15. The significance of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio in predicting peripheral arterial disease, peripheral neuropathy, osteomyelitis and amputation in diabetic foot infection. T. Demirdal, P. Sen. *Diabetes Research and Clinical Practice* (2018).

16. Procalcitonin levels and other biochemical parameters in patients with or without diabetic foot complications. AL-Shammaree SA, Abu-ALKaseem BA, Salman IN. J Res Med Sci 2017;22:95
17. Potential of circulatory procalcitonin as a biomarker reflecting inflammation among South Indian diabetic foot ulcers. Dhamodharan Umaphaty et al. Journal of vascular surgery. Apr 2018



## ANEXOS

Anexo 1. Hoja de Recolección de datos.

### ASOCIACIÓN ENTRE EL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO, PROCALCITONINA Y HEMOGLOBINA GLUCOSILADA CON LA GRAVEDAD DEL PIE DIABÉTICO

Nombre	ECU				
Edad	Sexo				
Clasificación Texas					
Clasificación Wagner					
Amputación	Si	No			
Tipo de amputación	Mayor	Menor			
Zona de amputación	Raqueta	Transmetatarsiana	Infracondílea	Supracondílea	Desarticulación
LABORATORIOS					
HbA1c					
HbA1c estatus	Normal		Anormal		
Procalcitonina					
Procalcitonina estatus	Normal		Anormal		
INL					
INL estatus	Normal		Anormal		

Anexo 2.

Tabla 1. Clasificación de Meggit-Wagner	
Grado	Lesión
0	Ninguna. Pie de riesgo
I	Úlceras superficiales
II	Úlceras profundas
III	Úlcera profunda más absceso
IV	Gangrena limitada
V	Gangrena extensa

Anexo 3.

Tabla 2. Clasificación de la Universidad de Texas				
Estadio	Grado			
	0	I	II	III
<b>A</b>	Lesiones pre o postulcerosa completamente cicatrizadas	Herida superficial, no involucra tendón, cápsula o hueso	Herida penetrante a tendón o cápsula	Herida penetrante a hueso o articulación
<b>B</b>	Infectada	Infectada	Infectada	Infectada
<b>C</b>	Isquémica	Isquémica	Isquémica	Isquémica
<b>D</b>	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica