

Variables predictivas de amputación en pacientes con pie diabético en un hospital de segundo nivel de Ecuador

Predictive variables of amputation in patients with diabetic foot in a second level hospital in Ecuador

Oswaldo Valdés-Dupeyrón^{1,2*}, Roberth F. Meza-Saltos¹, Álvaro G. Ponce-Pacheco¹, Jenny S. Cedeño-Macías¹, Lidia Espinales-Casanova¹, Ericka G. Ramos-Delgado¹, Javier Gonzáles-Robles², Ericka M. Ramos-Delgado³, Lisette Rodríguez-Marcos³ y Natacha Lois-Mendoza²

¹Departamento de Medicina Interna, Hospital Verdi Cevallos; ²Departamento de Especialidades en Salud, Universidad Técnica de Manabí; ³Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades de Portoviejo. Manabí, Ecuador

Resumen

Introducción: La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica con riesgo elevado de presentar úlceras en extremidades inferiores (pie diabético) que puede terminar en amputación. **Objetivo:** Identificar las variables predictivas de amputaciones en los pacientes con diagnóstico de pie diabético en el Hospital Verdi Cevallos desde enero de 2017 a diciembre de 2018. **Metodología:** Se realizó un estudio retrospectivo y correlacional, que incluyó 130 pacientes con diagnóstico de pie diabético. Se utilizaron técnicas de inferencia estadística no paramétrica univariante para la correlación de las variables cualitativas (pruebas de χ^2), así como la direccionalidad de estas. **Resultados:** Se encontró correlación entre la insuficiencia renal crónica avanzada, mal control glucémico, enfermedad vascular periférica severa y gravedad de la úlcera por la clasificación de Wagner-Merrit con la realización de amputación futura. **Conclusión:** El mal control glucémico, la insuficiencia renal crónica avanzada, enfermedad vascular periférica severa y los estadios 4 y 5 de la clasificación de Wagner-Merrit fueron factores predictivos de amputación en el paciente con pie diabético.

Palabras clave: Úlcera de pie diabético. Enfermedad vascular periférica. Amputación de miembros inferiores.

Abstract

Background: Diabetes mellitus is a metabolic disease with an elevated risk of presenting ulcers in the lower extremities (diabetic foot ulcers), that in some cases may end in the amputation of such extremities. **Objective:** To identify the predictive variables of amputations in patients diagnosed with diabetic foot ulcers at the Verdi Cevallos Hospital from January 2017 to December 2018. **Methodology:** A retrospective and correlational study were carried out which included 130 patients diagnosed with diabetic foot. Multivariate and univariate nonparametric statistical inference techniques were used for the correlation of qualitative variables, as well as their directionality. **Results:** Correlation was found between advanced chronic renal failure, poor glycemic control, severe peripheral vascular disease, and ulcer severity according to the Wagner-Merrit classification with future amputation. **Conclusion:** Poor

*Correspondencia:

Oswaldo Valdés-Dupeyrón
E-mail: osvaldovaldesdupeyron@gmail.com

Fecha de recepción: 12-10-2022
Fecha de aceptación: 15-12-2022
DOI: 10.24875/RMA.22000038

Disponible en internet: 21-02-2023
Rev Mex Angiol. 2023;51(1):4-9
www.RMAngiologia.com

0377-4740/© 2022 Sociedad Mexicana de Angiología y Cirugía Vascul y Endovascular, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

glycemic control, advanced chronic renal failure, severe peripheral vascular disease and stages 4 and 5 of the Wagner-Merrit classification were predictive factors for amputation in patients with diabetic foot.

Keywords: Diabetic foot ulcer. Peripheral vascular disease. Lower limb amputation.

Introducción

La diabetes es una enfermedad crónica multifactorial con una alta incidencia de complicaciones y mortalidad. La prevalencia mundial de diabetes *mellitus* en personas mayores de 18 años ha aumentado de 4.7% (108 millones de personas) en 1980 a 8.5% (422 millones de personas) en 2014 y este aumento ha sido más rápido en los países de ingresos medianos y bajos. Su ocurrencia supone un alto coste para los servicios de salud, que oscilan entre los 141,000 y 174,000 millones anuales¹⁻³.

El pie diabético constituye una de las complicaciones más temidas en pacientes con diabetes, que incluyen infección, úlceras y daño tisular en las extremidades inferiores, causado por la combinación de neuropatía y enfermedad vascular. La incidencia mundial de úlceras de pie diabético es del 6.3% y la prevalencia oscilan entre el 5 y 10%^{3,4}. En China esta incidencia es un poco más baja (4.1%). Las etiologías comunes de las úlceras incluyen el origen neuropático (55%), isquémico (10%) y neuroisquémico (35%). El pronóstico es muy reservado, en ocasiones termina con la amputación del miembro, por lo que se hace necesario realizar diagnósticos y tratamientos lo más precoz posible. La indicación de una amputación, y fundamentalmente las mayores, son procedimientos que cambian la vida del paciente y la familia. Los efectos psicosociales afectan negativamente la evolución de la enfermedad, provocando disminución de la capacidad laboral y calidad de vida^{5,6}.

El índice tobillo-brazo (ITB) es el primer método diagnóstico después del examen físico. Cuando su valor es inferior a 0.9 presenta una sensibilidad del 75% y especificidad del 86% en el diagnóstico de enfermedad vascular periférica (EVP)^{7,8}. Se ha sugerido el empleo de ITB desde el diagnóstico de diabetes, por el elevado número de pacientes con diagnósticos tardíos que han desarrollado enfermedad arterial periférica (EAP)⁹. Un ITB < 0.9 se considera un importante predictor de eventos cardiovasculares futuros; es preferible tomar como referencia la presión del tobillo más baja para una mejor estratificación de riesgo¹⁰.

Debido a la alta frecuencia de diabetes y amputación en nuestra provincia, se decide realizar un estudio con el objetivo de identificar las variables predictivas de amputación en los pacientes diabéticos en el Hospital Verdi Cevallos.

Metodología

Se realizó un estudio retrospectivo y correlacional que incluyó a todos los pacientes que recibieron algún tipo de amputación en miembros inferiores desde enero del 2017 hasta diciembre del 2018 en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Verdi Cevallos Balda de Portoviejo, Manabí, Ecuador. Los pacientes fueron registrados en el departamento de estadística hospitalaria siempre que contaran con historias clínicas completas, protocolos quirúrgicos detallados y modelos de procedimientos en caso de amputaciones menores que no fueron realizadas en quirófano. Se estudiaron 130 pacientes (87 del género masculino) que cumplieron con los requisitos antes mencionados. El estudio fue revisado y aprobado por el comité de ética de la universidad, por ser la tesis de grado de dos estudiantes de medicina. Además se realizaron las coordinaciones con Gerencia del hospital para obtener la autorización para la realización del estudio. Se empleó una ficha de recolección de datos con base en las variables estudiadas, como: edad, género, factores de riesgos, comorbilidades más frecuentes y estudios de laboratorios realizados en nuestro hospital. Para la realización de amputación se consideró: el estado de la úlcera, vascularización del miembro, grado de infección y deformidades óseas sin posibilidad de reconstrucción. La EVP se determinó mediante el empleo del ITB, incluyendo el valor inferior a 0.7 como EAP moderada o severa (avanzada). Las características de la úlcera se establecieron según la clasificación de Wagner-Merrit por su fácil dominio y manejo por el grupo de pie diabético del hospital. La realización de ITB se efectuó con el flujómetro vascular bidireccional, modelo Bidop V3 de Hadeco y un esfigmomanómetro de mercurio. Se excluyeron variables fundamentales como el tabaquismo por solo estar presente en cuatro pacientes y la hiperlipidemia, debido a no contar con cifras de colesterol y triglicéridos en todos los pacientes amputados. En la mayoría de los casos se realizaron ecografías Doppler arteriales para definir el sitio de amputación mayor y algunos casos se estudiaron mediante angiografía de miembros inferiores para valorar posibilidad de realizar revascularizaciones distales. Se empleó la estadística descriptiva. Se utilizaron técnicas de inferencia estadística no paramétricas univariantes para corrección de variables cualitativas, así

Tabla 1. Relación entre edad y amputación*. Hospital Verdi Cevallos Balda, Portoviejo, Ecuador, 2017-2018

Edad	Amputaciones				Total	
	Sí		No			
	N	%	N	%	N	%
< 60	31	24%	40	31%	71	55%
≥ 60	35	27%	24	18%	59	45%
Total	66	51%	64	49%	130	100%

* $\chi^2 = 3.16$; $p = 0.075$ (no significativa).

como la direccionalidad de estas (tablas de contingencias χ^2). Para el análisis estadístico se usó el *software* estadístico SPSS versión 21.

Resultados

En la **tabla 1** se observa un ligero predominio de pacientes con edades inferiores a 60 años (55%), sin embargo solo se le realizó amputación al 24% de estos casos. Contrariamente, en pacientes de 60 años o más, teniendo un menor porcentaje (45%) fue necesario amputar al 27%.

Desde el punto de vista estadístico y apoyándonos en los resultados obtenidos a partir de la dócima χ^2 ($p = 0.075$), no se observa una dependencia entre ambas categorías en la población estudiada.

En la **tabla 2** se puede observar que de un total de 25 pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) avanzada (filtrado glomerular menor a 30 ml/min/173 m²), se realizó amputación en 20 casos, lo que demuestra la relación de esta variable con la realización de amputación ($p = 0.001$). Al analizar la dirección de esta dependencia se observa un incremento significativo en el número de amputaciones en aquellos pacientes con IRC y decrecimiento de estas cuando no la presentan.

En la **tabla 3** se expone el elevado número de casos con hipertensión arterial no controlada (85/130), donde 48 de estos pacientes sufrieron algún tipo de amputación, sin embargo, los resultados estadísticos no mostraron valores significativos de dependencia entre ambas variables categóricas ($p = 0.074$).

En la **tabla 4** se expresa dependencia entre el mal control glucémico y la ocurrencia de amputaciones (64/76), demostrando relación estadísticamente significativa entre dichas variables ($p \approx 0.000$). La dirección de dicha dependencia nos muestra un incremento significativo de las amputaciones cuando no existe un

Tabla 2. Relación entre amputación e insuficiencia renal crónica (IRC) avanzada*. Hospital Verdi Cevallos Balda, Portoviejo, Ecuador, 2017-2018

	Amputaciones					
	Sí		No		Total	
	N	%	N	%	N	%
IRC	20	15%	5	4%	25	19%
No IRC	46	36%	59	45%	105	81%
Total	66	51%	64	49%	130	100%

* $\chi^2 = 10.58$; $p = 0.001$ (significativa).**Tabla 3.** Relación entre amputación e hipertensión arterial (HTA) no controlada*. Hospital Verdi Cevallos Balda, Portoviejo, Ecuador, 2017-2018

	Amputaciones					
	Sí		No		Total	
	N	%	N	%	N	%
HTA	48	37%	37	28%	85	65%
No HTA	18	14%	27	21%	45	35%
Total	66	51%	64	49%	130	100%

* $\chi^2 = 3.194$; $p = 0.074$ (no significativa).**Tabla 4.** Relación entre amputación y control glucémico*. Hospital Verdi Cevallos Balda, Portoviejo, Ecuador, 2017-2018

Control glucémico	Amputaciones				Total	
	Sí		No			
	N	%	N	%	N	%
Sí	2	2%	53	41%	55	43%
No	64	49%	11	8%	76	57%
Total	66	51%	64	49%	130	100%

* $\chi^2 = 84.734$; $p = 0.000$ (significativa).

control glucémico adecuado, disminuyendo significativamente en el caso contrario.

En la **tabla 5** se describe la dependencia entre EAP y la realización de amputaciones; como se puede observar en los resultados de la prueba χ^2 , existe alta dependencia entre ambas variables ($p \approx 0.000$), con un predominio de amputaciones en los casos con ITB ≤ 0.7 , disminuyendo significativamente en los casos contrarios.

La **tabla 6** nos demuestra que los pacientes con úlceras complicadas (grado 4 y 5 de la clasificación de WARNER)

Tabla 5. Relación entre amputación y enfermedad arterial periférica avanzada*, mediante la realización del índice tobillo-brazo (ITB). Hospital Verdi Cevallos Balda, Portoviejo, Ecuador, 2017-2018

ITB	Amputaciones				Total	
	Sí		No			
	N	%	N	%	N	%
> 0.7	3	2%	53	41%	56	43%
≤ 0.7	63	48%	11	8%	74	57%
Total	66	51%	64	49%	130	100%

* $\chi^2 = 84.734$; $p \approx 0.000$ (significativa).**Tabla 6.** Relación entre amputación y estado de la úlcera* (clasificación de Wagner-Meritt). Hospital Verdi Cevallos Balda, Portoviejo, Ecuador, 2017-2018

Escala	Amputaciones				Total	
	Sí		No			
	N	%	N	%	N	%
1-2-3	25	19%	64	49%	89	68%
4-5	41	32%	0	0%	41	32%
Total	66	51%	64	49%	130	100%

* $\chi^2 = 58.073$; $p \approx 0.000$ (significativa).

terminan por lo general sufriendo algún tipo de amputación (41/41) manifestando una correlación estadísticamente significativa entre estas variables ($p \approx 0.000$).

Discusión

Las amputaciones mayores se han incrementado en países en vía de desarrollo, producto de la alta incidencia de diabetes *mellitus*, la pobreza y el bajo desarrollo en los servicios de salud pública^{11,12}. Sin embargo, en países desarrollados, aun con los incrementos en las cifras de diabetes, la principal indicación de amputaciones es la EAP^{13,14}. En el estudio de Al Ayed et al. se encontró una prevalencia de diabetes en Jordania del 17.1%, y la mayoría de la población diabética carecía de un control adecuado de la enfermedad. La incidencia de úlcera del pie diabético era del 4.6%, más del doble de lo encontrado en países desarrollados¹⁵.

Concerniente a la edad, algunas series^{11,16,17} presentaron medias de edades superiores a los 60 años, sin embargo en otros trabajos la edad no tuvo esta relación^{18,19}. Estos últimos, con resultados similares al presente estudio

(media de edad de 58 años), demostrando que el inicio de la diabetes en nuestro país ocurre en edades más tempranas, incluso se encontró un alto número de enfermos jóvenes que llegaron al área de hospitalización con amputaciones previas. Lo que demuestra que existen otras variables con un impacto más dominante, como la enfermedad vascular, el estado nutricional y el apoyo social.

En el presente estudio no hubo relación significativa entre el sexo y la ocurrencia de amputaciones. Aunque sí hubo alta incidencia de pacientes de género masculino con diagnóstico de pie diabético y amputaciones, similar a otras series^{11,16,17}. En el estudio de Ghana, la distribución por géneros fue predominantemente para las mujeres (69%)¹⁹.

Referente a la IRC, existe gran relación entre esta enfermedad y la ocurrencia de amputación. La presencia de mediadores inflamatorios, el estrés oxidativo y los productos de glucosilación aceleran la disfunción endotelial y la aterosclerosis. El registro nacional de EE.UU. que incluyó 3,700,902 pacientes en diálisis, mostró excelentes resultados en las tasas de amputaciones debido al control de factores de riesgos, aunque la presencia de diabetes tuvo cinco veces más probabilidad de pérdidas quirúrgicas de miembros inferiores que los pacientes sin esta afección²⁰. Similares resultados se observaron en otra serie de casi 30,000 casos en diálisis, donde los pacientes con diabetes tenían una incidencia más de nueve veces mayor de nuevas amputaciones²¹. Estos resultados guardan relación con el envejecimiento vascular relacionado con los procesos dialíticos, que conduce a daño endotelial más precoz y un elevado número de amputaciones^{22,23}. Por su parte, en el presente estudio los pacientes dialíticos tuvieron una alta incidencia de amputaciones, que en su mayoría fueron más proximales.

La relación entre valores de presión arterial y ocurrencia de amputación en pacientes diabéticos se ha reportado en varias series^{24,25}. En el estudio de Fiore²⁶ et al. la hipertensión estuvo presente en el 74.5% de pacientes amputados. Resultados similares se reportaron en los estudios de Khan²⁷ y Lee²⁸, en los que se encontró una asociación positiva entre hipertensión arterial con la úlcera del pie diabético y amputación de miembros inferiores.

El control glucémico deficiente y el tiempo de evolución de la diabetes presentaron correlación con la ocurrencia de complicaciones en pacientes con pie diabético. Las cifras elevadas de glucemias durante la internación empeoran el pronóstico, alargan los días

de ingreso, costes hospitalarios e incrementan el riesgo de úlceras y amputación^{16,29}. Dichos estudios demostraron similitud con el presente trabajo, donde los pacientes amputados tuvieron cifras de glucemias muy elevadas.

Existe relación entre la duración y gravedad de la úlcera, la EAP y el estado infeccioso de la herida con la realización de amputaciones^{30,31}. Una cohorte de 1,232 pacientes, en Europa, mostró que la enfermedad vascular es un factor predisponente para las amputaciones en pacientes diabéticos³². En el estudio de Romero et al. la ausencia de pulsos poplíteos fue el hallazgo más frecuente en diabéticos con más de dos décadas de evolución de la enfermedad, además el 47.8% de la muestra presentaba úlceras grado 4 en la clasificación de Wagner. Es proporcional el incremento de los años de evolución de la diabetes *mellitus* con el progreso en los grados de la clasificación de Wagner y el estado vascular (ausencia o disminución de pulsos arteriales)³⁰. En el presente estudio la ausencia de pulso y ITB inferiores a 0.9 demostraron relación significativa con la realización de amputaciones ($p = 0.000$), solo tres pacientes tenían ITB normales. Estos últimos acudieron en estados tóxicos infecciosos graves, donde salvar la vida del paciente constituyó la mejor alternativa en el momento de la amputación.

Existe gran relación entre el grado de la úlcera utilizando la clasificación de Wagner y la concurrencia de amputación^{33,34}. Un estudio retrospectivo en 141 pacientes demostró que una úlcera Wagner mayor a 3 se asoció con riesgo mayor de amputación, concluyendo que un grado más alto de Wagner y presencia de leucocitosis son predictores significativos de amputación en pacientes con úlceras de pie diabético³⁵. Similares resultados se observaron en una investigación observacional retrospectiva en Taiwán, donde se demostró que la lesión Wagner grado 3 incrementó notablemente el riesgo de amputación, lo que fue compatible con la observación clínica de que las heridas más extensas se asociaron con mayor riesgo y tratamiento quirúrgico más extenso, como la amputación³⁶. Además, señalaron que un mayor recuento de glóbulos blancos fue factor de riesgo de amputación en los grados 2, 3 y 4 de Wagner, lo que podría reflejar la importancia del control de infecciones en todos los casos con grados 2 a 4 de Wagner.

Conclusiones

El mal control glucémico, la IRC avanzada, la EVP severa y los estadios 4 y 5 de la clasificación de Wagner fueron factores predictivos de amputación en pacientes

con pie diabético, mostrando relación estadísticamente significativa. Sin embargo, edad e hipertensión arterial no manifestaron dicha correlación.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma ordinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Diabetes [Internet]. Ginebra: OMS; 2016 [acceso el 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>
2. Mendoza Romo MA, Padrón Salas A, Cossío Torres PE, Soria Orozco M. Prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo II y su relación con el índice de desarrollo humano. *Rev Panam Salud Publica.* 2017;41: e103.
3. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med.* 2017;376(24):2367-75.
4. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care.* 2018;41(5):917-28.
5. Wang A, Lv G, Cheng X, Ma X, Wang W, Gui J, et al. Guidelines on multidisciplinary approaches for the prevention and management of diabetic foot disease (2020 edition). *Burns Trauma.* 2020;8:tkaa017.
6. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis[†]. *Ann Med.* 2017;49(2):106-16.
7. Xu D, Zou L, Xing Y, Hou L, Wei Y, Zhang J, et al. Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: a metaanalysis. *Can J Cardiol.* 2013;29:492-8.
8. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. Guía ESC 2017 sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica, desarrollada en colaboración con la European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Rev Esp Cardiol.* 2018;71(2):1-66.
9. Soares Felício J, Cavalcante Koury C, Abdallah Zahalan N, de Souza Resende F, Nascimento de Lemos M, da Motta Corrêa Pinto RJ. Ankle-brachial index and peripheral arterial disease: An evaluation including a type 2 diabetes mellitus drug-naïve patients' cohort. *Diab Vasc Dis Res.* 2019;16(4):344-350.
10. Pereira Filho AJG, Sartipy F, Lundin F, Wahlberg E, Sigvant B. Impact of Ankle Brachial Index calculations on peripheral arterial disease prevalence and as a predictor of cardiovascular risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022;64(2-3):217-24.

11. Aljarrah Q, Allouh MZ, Bakkar S, Aleshawi A, Obeidat H, Hijazi E, et al. Major lower extremity amputation: a contemporary analysis from an academic tertiary referral centre in a developing community. *BMC Surg.* 2019;19(1):170.
12. Unnikrishnan EP, Rollands R, Parambil S. Epidemiology of major limb amputations: across sectional study from a south Indian tertiary care hospital. *Int Surg J.* 2017;4:1642-6.
13. Ahmad N, Thomas GN, Gill P, Torella F. The prevalence of major lower limb amputation in the diabetic and non-diabetic population of England 2003-2013. *Diab Vasc Dis Res.* 2016;13(5):348-53.
14. Kelly DA, Pedersen S, Tosenovsky P, Sieunarine K. Major lower limb amputation: Outcomes are improving. *Ann Vasc Surg.* 2017;45:29-34.
15. Al Ayed MY, Younes N, Al-Smady M, Khader YS, Robert AA, Ajlouni K. Prevalence of diabetic foot ulcer and its associated risk factors among diabetic patients in Jordan. *Curr Diabetes Rev.* 2017;13:182-91.
16. Cortez K. Factores de riesgo del pie diabético en paciente de 45 a 70 años en el hospital Abel Gilbert Pontón durante el período de enero del 2014 a diciembre del 2014 [tesis de Ciencias Médicas]. [Guayaquil, Ecuador]: Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Medicina; 2015. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/10518>
17. García Y, Hernández E, Hernández A, Barnés JA, Durán Z. Educación terapéutica en diabetes en pacientes con una primera amputación por pie diabético. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2016;17(1).
18. Federación Internacional de Diabetes, Atlas de la Diabetes de la FID. 7a edición [Internet]. Bruselas, Bélgica: Federación Internacional de Diabetes; 2015. Disponible en: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html>
19. Atozona A, Larbie C. Prevalence and determinants of diabetic foot ulcers and lower extremity amputations in three selected tertiary hospitals in Ghana. *J Diabetes Res.* 2019;2019:7132861.
20. Franz D, Zheng Y, Leeper NJ, Chandra V, Montez-Rath M, Chang TI. Tendencias en las tasas de amputación de la extremidad inferior entre pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que reciben diálisis. *JAMA Intern Med.* 2018;178(8):1025-32.
21. Combe C, Albert JM, Bragg-Gresham JL, Andreucci VE, Disney A, Fukuhara S, et al. The burden of amputation among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2009;54(4):680-92.
22. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Rigidez arterial y presión de pulso en ERC y ERT. *Riñon Int.* 2012;82(4):388-400.
23. London GM, Safar ME, Pannier B. Envejecimiento aórtico en ESRD: implicaciones estructurales, hemodinámicas y de mortalidad. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(6):1837-46.
24. Budiman-Mak E, Epstein N, Brennan M, Stuck R, Guihan M, Huo Z, et al. Systolic blood pressure variability and lower extremity amputation in a non-elderly population with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;114:75-82.
25. Syauta D, Mulawardi, Prihantono, Hendarto J, Mariana N, Sulmiati, et al. Risk factors affecting the degree of diabetic foot ulcers according to Wagner classification in diabetic foot patients. *Medicina Clínica Práctica.* 2021;4:100231.
26. Fiore AR, Neto AM, Daniel KB, Minicucci WJ, Wittmann DEZ, Tambascia MA, et al. Risk factors for ulceration and amputation in patients with diabetic foot at risk: results from a tertiary care center. *Diabetol Metab Syndr.* 2015;7(S1):A18.
27. Khan H, Khan Z, Khan I, Din J, Rehman S, Khan B. Factors contributing to the development of diabetic foot ulcers and role of health literacy. *Rawal Med J.* 2011;36:34-7.
28. Lee JS, Lu M, Lee VS, Russell D, Bahr C, Lee ET. Lower-extremity amputation: Incidence, risk factors, and mortality in the Oklahoma Indian Diabetes Study. *Diabetes.* 1993;42(6):876-82.
29. Hernández Pérez M, García Seco, FB. Indicadores de valor pronóstico de amputación en pacientes hospitalizados con pie diabético. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2020;21(3).
30. Romero GMC, Sánchez LM. Evolución del pie diabético en los grados 4 y 5 de la clasificación de Wagner. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2017; 18(1):71-81.
31. González Rodríguez R, Cardentey García J, Casanova Moreno MC. Resultados del Heberprot-P® en pacientes con úlceras de pie diabético. *AMC.* 2015;19(6):590-8.
32. van Battum P, Schaper N, Prompers L, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, et al. Differences in minor amputation rate in diabetic foot disease throughout Europe are in part explained by differences in disease severity at presentation. *Diabet Med.* 2011;28(2):199-205.
33. Tabur S, Eren MA, Çelik Y, Da OF, Sabuncu T, Sayiner ZA, et al. The major predictors of amputation and length of stay in diabetic patients with acute foot ulceration. *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127(1-2):45-50.
34. Wang A, Sun X, Wang W, Jiang K. A study of prognostic factors in Chinese patients with diabetic foot ulcers. *Diabet Foot Ankle.* 2014; 5(1):22936.
35. Kim S-Y, Kim TH, Choi J-Y, Kwon Y-J, Choi DH, Kim KC, et al. Predictors for amputation in patients with diabetic foot wound. *Vasc Spec Int.* 2018;34(4):109-16.
36. Sun J-H, Tsai J-S, Huang C-H, Lin C-H, Yang H-M, Chan Y-S, et al. Risk factors for lower extremity amputation in diabetic foot disease categorized by Wagner classification. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;95(3):358-63.