Factores Asociados a la Enfermedad Arterial Periférica en Pacientes con Diabetes

Mellitus tipo 2 en una Población de un Centro Médico del Oriente Colombiano

Jairo Alberto Mayorga Quintero MD

Estudiante de postgrado Medicina Interna UNAB

Universidad Autónoma de Bucaramanga
Facultad de Ciencias de la Salud
Posgrado de Medicina Interna
Bucaramanga

2022

Factores Asociados a la Enfermedad Arterial Periférica en Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en una Población de un Centro Médico del Oriente Colombiano

Presentado por:

Jairo Alberto Mayorga Quintero MD

Estudiante de posgrado Medicina Interna UNAB

Director de proyecto de grado:

Dr. Edwin Antonio Wandurraga Sánchez

Médico especialista en Medicina Interna, Endocrinología

Asesor metodológico:

Dr. Miguel Enrique Ochoa Vera

Magister en Epidemiología

Docente Epidemiólogo FOSCAL – UNAB

Universidad Autónoma de Bucaramanga
Facultad de Ciencias de la Salud
Posgrado de Medicina Interna
Bucaramanga

2022

ENTREGA DE TRABAJOS DE GRADOS, TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN O TESIS Y AUTORIZACIÓN DE SU USO A FAVOR DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA (UNAB)

Yo, JAIRO ALBERTO MAYORGA QUINTERO, identificado con cédula de ciudadanía número 1.098.661.059 de Bucaramanga, actuando en nombre propio, en mi calidad del autor del trabajo de grado denominado: Factores asociados a la enfermedad arterial periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en una población de un centro médico del oriente colombiano. Hago entrega del ejemplar respectivo y de sus anexos de ser el caso, en formato digital a la UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA, para que en los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia, utilice en todas sus formas, los derechos patrimoniales de reproducción y distribución (alguiler, préstamo público e importación) que me corresponden como creador de la obra objeto del presente documento. PARÁGRAFO: La presente autorización se hace extensiva no sólo a las facultades y derechos de uso sobre la obra en formato o soporte material, sino también para formato virtual, electrónico, digital, óptico, uso en red, internet, extranet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer. EL AUTOR-ESTUDIANTE MANIFIESTA: que la obra de la presente autorización es original y la realizó sin violar o usurpar derechos de autor de terceros. EL ESTUDIANTE asumirá toda la responsabilidad y saldrá en defensa de los derechos de su trabajo para todos los efectos, la universidad actuará como un tercero de buena fe.

Para constancia se firma el presente documento en dos ejemplares del mismo valor, en Floridablanca, el 20 de enero de 2022.

EL ESTUDIANTE:

Jairo Alberto Mayorga Quintero

Índice

Resumen	10
Planteamiento y justificación del problema	14
Marco teórico	16
Enfermedad arterial periférica	16
Definición y clasificación	16
Epidemiología	16
Fisiopatología	17
Evaluación clínica	16
Pruebas diagnósticas	22
Tratamiento	24
Disminución del colesterol	24
Agentes antiplaquetarios	26
Anticoagulación	27
Vasodilatadores periféricos	27
Control glicémicos	28
Agentes antihipertensivos	29
Dejar de fumar	30
Revascularización quirúrgica o endovascular	31
Terapia con células madre	32
Estado del arte	33
Objetivos	
Objetivo general	35
Objetivos específicos	35
Metodología	35

Tipo de estudio	35
Población	36
Criterios de inclusión y exclusión	36
Recolección de la información	36
Tamaño de muestra	37
Muestreo	37
Variables	37
Plan de análisis de datos	37
Consideraciones éticas	38
Resultados	40
Análisis descriptivo	40
Descripción general de la población	40
Prevalencia, manifestaciones clínicas y severidad de la EAP	42
Descripción general de los pacientes con EAP	45
Análisis bivariado	46
Discusión	55
Conclusiones	63
Referencias bibliográficas	65
Anexos	72

Tablas

- **Tabla 1.** Criterios de inclusión y Exclusión del estudio
- Tabla 2. Características sociodemográficas de la población evaluada
- Tabla 3. Antecedentes personales y medidas antropométricas de la población evaluada
- **Tabla 4.** Características sociodemográficas de los pacientes según el diagnóstico de enfermedad arterial periférica
- Tabla 5. Antecedentes patológicos de los pacientes con y sin enfermedad arterial periférica
- **Tabla 6.** Factores de riesgo cardiovascular y medidas antropométricas.
- Tabla 7. Variables de laboratorio según el diagnóstico de enfermedad arterial periférica.
- Tabla 8. Manejo farmacológico según el diagnóstico de enfermedad arterial periférica.
- **Tabla 9.** Metas de tratamiento en pacientes con enfermedad arterial periférica.

Listado de Figuras

- Figura 1. Distribución del método de diagnóstico de la enfermedad arterial periférica
- Figura 2. Síntomas de la enfermedad arterial periférica
- **Figura 3.** Severidad de la enfermedad arterial periférica según la clasificación de Fontaine y la amputación.

Listado de Anexos

Anexo A. Operacionalización de Variables del estudio

Anexo B Clasificación de Fontaine y Rutherford

Resumen

Factores asociados a la presencia de enfermedad arterial periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Introducción: La enfermedad arterial periférica (EAP) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) conlleva a un mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular, complicaciones locales (amputaciones) y deterioro funcional. Conocer los factores asociados a la presencia de EAP en dicha población permitirá optimizar estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento para disminuir el impacto negativo de esta asociación.

Materiales y métodos: Se condujo un estudio transversal analítico. Fueron elegibles los pacientes con DM2 participando en un estudio clínico, además de casos detectados consecutivamente (Junio - Septiembre de 2021) en la clínica FOSCAL.

Identificando la presencia de EAP (Historia clínica y/o indice tobillo brazo), se describieron las características sociodemográficas, clínicas y los factores de riesgo cardiovascular convencionales. Se calculó la prevalencia de EAP y se adelantó análisis bivariado para explorar la asociación de las variables explicatorias con la presencia de EAP, calculando razones de prevalencia y sus intervalos de confianza del 95%.

Resultados: Muestra de 202 pacientes, 55,5% hombres, edad promedio de 64,6 años. Se estableció una prevalencia de EAP del 30,6%, el 28,8% tenían historia de amputación, 27,1% Fontaine IV, 15,3% Fontaine III. Las variables asociadas a la EAP fueron la edad, el tiempo de evolución de la DM2, HTA, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, fibrilación auricular, enfermedad renal crónica, hemodialisis, sedentarismo, extabaquismo, mediana de LDL, triglicerios, albuminuria A2 y A3.

11

Conclusiones: En los pacientes con DM2 de la población en estudio hay una alta prevalencia

de EAP y se presenta predominante en formas más severas. Se deben enfocar los esfuerzos en

los pacientes que presentan los factores asociados mencionados y en los factores de riesgo

tradicionales, para optimizar las estrategias de diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado en

base a las guías de práctica clínica, con el objetivo de disminuir el impacto de la EAP en cuanto

a complicaciones de las extremidades, funcionalidad y morbimortalidad cardiovascular.

Palabras clave: Enfermedad arterial periférica (EAP), Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

Abstract

Associated factors with the presence of peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes mellitus.

Introduction: The Peripheral arterial disease (PAD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) carries a higher risk of cardiovascular morbidity and mortality, local complications (amputations) and functional impairment. Identify the factors associated with the presence of PAD in this population will allow to optimize of prevention, diagnosis and treatment strategies to reduce the negative impact of these associations.

Materials and methods: An analytical cross-sectional study was conducted. Patients with DM2 including in a clinical study were eligible, in addition to cases detected consecutively (June - September 2021) at the FOSCAL clinic.

Identifying the presence of PAD (medical history and/or ankle-brachial index), the sociodemographic and clinical characteristics and conventional cardiovascular risk factors were described. The prevalence of PAD was calculated and a bivariate analysis was carried out to explore the association of the explanatory variables with the presence of PAD, calculating prevalence ratios and their 95% confidence intervals.

Results: A sample of 202 patients, 55.5% men, average age: 64.6 years. A prevalence of PAD of 30.6% was established, 28.8% had a history of amputation, 27.1% Fontaine IV, 15.3% Fontaine III. The variables associated with PAD were age, time since T2DM, hypertension, ischemic heart disease, cerebrovascular disease, atrial fibrillation, chronic kidney disease, hemodialysis, sedentary lifestyle, former smoker, median LDL, triglycerides, A2 and A3 albuminuria.

13

Conclusions: In patients with T2DM in our population there is a high prevalence of PAD and it

occurs predominantly in more severe forms. Efforts should be focused on patients who present

the aforementioned associated factors and traditional risk factors, to optimize strategies for timely

diagnosis and adequate treatment based on clinical practice guidelines, with the aim of reducing

the impact of the disease. PAD in terms of limb complications, functionality and cardiovascular

morbidity and mortality.

Keywords: Peripheral arterial disease (PAD), Type 2 diabetes mellitus (T2DM)

Factores Asociados a la Enfermedad Arterial Periférica en Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en una Población de un Centro Médico del Oriente Colombiano

Planteamiento y Justificación del Problema

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que ha sido considerada una de las mayores emergencias sanitarias mundiales del siglo XXI (1). La DM está entre las 10 principales causas de muerte en el mundo y junto a las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y las enfermedades respiratorias representan más del 80% de todas las muertes prematuras por enfermedades no transmisibles (1). La DM2 es la forma más frecuente (aproximadamente el 90% de los casos), con una tendencia al alza, atribuida al envejecimiento, al rápido aumento de la urbanización y a los entornos obesogénicos (2). En 2019, se estimó que un total de 463 millones de personas vivían con diabetes, lo que representaba el 9,3% de la población adulta mundial y se espera que este número aumente a 578 millones (10,2%) en 2030 y a 700 millones (10,9%) para 2045 (2). En América Latina se reportó una prevalencia de 8,5 % en 2019 y se estima que aumentará a 9,5% en 2030 y 9,9 % en 2040; además se ha descrito aproximadamente que el 41,9% de las personas con diabetes desconocen su condición (2). En Colombia, para 2018 se ha estimado una prevalencia del 6,1% de la población adulta (3).

Ahora bien, las personas con DM tienen un alto riesgo de sufrir eventos isquémicos cardiovasculares como son: infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) e isquemia crónica que amenaza la extremidad. Se ha descrito que presentan un riesgo 2 veces mayor de muerte por enfermedad cardiovascular lo que representa aproximadamente dos tercios de las muertes en esta población (4). Además, la DM tiene una estrecha asociación con la enfermedad arterial periférica (EAP), con una probabilidad entre 1,89 a 4,05 de desarrollarla, en comparación con individuos sin diabetes, y esta relación se incrementa con el mal control glicémico llegando a un riesgo de hasta 21% mayor de EAP por cada aumento

del 1% en la hemoglobina glicosilada basal (5,6,7). Esta relación de causalidad entre DM y EAP se ha establecido previamente en otros estudios en los que se evidencia que 26% de las personas con DM presentaban EAP, y en personas con EAP aproximadamente el 20% presentaban diabetes (7).

Así mismo, la EAP es un factor de riesgo independiente para la morbilidad cardiovascular, incluida la enfermedad coronaria y los ACV; los pacientes con EAP tienen un riesgo casi seis veces mayor de IAM, ACV isquémico y / o muerte, en comparación con la población general (8,9). Adicionalmente, este riesgo aumenta en paciente con DM, en donde el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares y eventos isquémicos en las extremidades aumenta hasta 5 veces en comparación con paciente con EAP sin DM, y cada aumento del 1% en hemoglobina glicosilada se ha asociado con un riesgo relativo aumentado de 14.2% (8).

Por otra parte, numerosos estudios han evidenciado que la DM aumenta el riesgo de amputación de extremidades en pacientes con EAP, lo que conlleva a mayores tasas de morbi mortalidad y deterioro de la calidad de vida en comparación con los pacientes no diabéticos (8). Los pacientes con DM que se someten a amputación debido a EAP tienen una mortalidad por todas las causas de 50-74% a 5 años, que se asocia principalmente con eventos cardíacos y cerebrovasculares (8).

Teniendo en cuenta la alta prevalencia actual y proyectada de la DM2, su directa relación de causalidad con la EAP y el impacto negativo que tiene la asociación de DM2 con la EAP, este tema debe ser el centro de atención en futuros proyectos de investigación.

Al mismo tiempo, en Colombia hay pocos estudios publicados al respecto, ninguno realizado en nuestra región a pesar que Santander, con 5,7%, es el tercer departamento en prevalencia de DM en el país (10), y Bucaramanga fue la ciudad con mayor prevalencia de DM2 en el país en el 2019 según datos la Cuenta de Alto Costo (11). Por lo anterior, se realizó un estudio de corte

transversal, en la clínica FOSCAL, un centro de referencia de la región, para identificar los factores asociados al desarrollo de EAP en pacientes con DM2, y así optimizar las estrategias de prevención y diagnóstico temprano y disminuir el impacto en la progresión y complicaciones directamente relacionadas con la EAP; además para identificar y tratar agresivamente los factores de riesgo y prevenir eventos cardiovasculares relacionados.

Marco Teórico

Enfermedad arterial periférica

Definición. La EAP es una manifestación importante de aterosclerosis sistémica, que genera una obstrucción aterosclerótica crónica de la vasculatura periférica, en la cual hay una obstrucción parcial o completa de una o más arterias de las extremidades inferiores (12). Produce complicaciones asociadas a las extremidades tales como claudicación intermitente, dolor isquémico en reposo, úlceras isquémicas, gangrena, amputaciones, deterioro funcional e impacto en la mortalidad; además está asociada con otras manifestaciones de aterosclerosis sistémicas en órganos como el corazón y cerebro llevando a una mayor tasa de ACV, IAM y muerte cardiovascular (13).

Epidemiología. La EAP es un problema de salud pública cada vez más grande, especialmente en los países de ingresos bajos y medianos como resultado de una expansión demográfica, envejecimiento de la población y una mayor prevalencia de factores de riesgo tales como la DM2, el tabaquismo, la hipertensión y la dislipidemia (6).

El estudio Global de enfermedades arteriales periféricas publicado en 2013, estimó que, en 2010, aproximadamente 202 millones personas en todo el mundo tenían EAP, con un 70% residentes en países con bajos y medianos ingresos (13). Posteriormente en 2015, fue publicado una

revisión sistemática sobre la prevalencia mundial, regional y nacional de EAP, con datos que incluyeron registros colombianos, encontrando que dicha prevalencia en personas mayores de 25 años fue de 5,56% a nivel mundial. Así, con un total de 236,62 millones de personas mayores de 25 años con EAP en todo el mundo el 72,91% estaban en países de ingresos bajos y medianos; con lo cual se puede observar un incremento del 17,10% de casos de EAP entre 2010 y 2015. Igualmente, se presentaba una tasa de crecimiento mayor en los países de ingresos medios y bajos que en los altos:22,56% frente a 4,48%(6). Se estimó adicionalmente que los grupos de edad que contribuyeron con la mayor proporción de casos fueron los de 65 a 69 años en los países de ingresos altos y de 45 a 49 años en los países de ingresos bajos y medianos, lo que implica una estructura demográfica relativamente más joven en los países de ingresos bajos y medianos que en los países de ingresos altos. En todo el mundo, el 52,23% de las personas con enfermedad arterial periférica son mujeres (6).

En Colombia no hay datos de prevalencia de EAP, sin embargo, en 2018 se publicó un estudio de corte transversal en un total de 10.000 sujetos mayores 40 años de 36 municipios del departamento del Cauca entre Junio de 2011 y Mayo de 2013, en el que se determinó una prevalencia de EAP de 4,4% (4.7% en mujeres vs. 4,0% en hombres), llegando a aumentar hasta un 31% en pacientes con historia de IAM y 8,1% en pacientes con historia de ACV (15), datos que están en concordancia con los registros internacionales. En contraste, en un estudio observacional de afiliados a una EPS de Colombia en el año 2016, se encontró una prevalencia 0,2% en la población estudiada, lo que contrasta con los reportes en diferentes estudios internacionales y el registro nacional mencionado, para los autores es un marcador de subregistro y afirma la poca sospecha clínica que se tiene de EAP especialmente en pacientes asintomáticos (16).

Fisiopatología. La EAP es causada principalmente por aterosclerosis y trombosis asociada dentro de las arterias de las extremidades inferiores que conducen a isquemia del

órgano terminal; otras causas, que no se incluyen dentro de la presente revisión, son la vasculitis y trombosis *in situ* relacionadas con estados de hipercoagulabilidad (17).

La fisiopatología de la EAP inducida por aterotrombosis es compleja e involucra un gran número de células, proteínas y vías; estos mecanismos son más conocidos en pacientes con DM2 e incluyen alteraciones en la pared del vaso mediante la promoción de la inflamación vascular y la disfunción endotelial; anomalías en las células sanguíneas, incluidas las células del músculo liso y las plaquetas; y alteraciones en factores que afectan la hemostasia (12, 17, 18).

La inflamación crónica desempeña una función fisiológica directa al promover la producción de factor tisular pro coagulante, moléculas de adhesión de leucocitos y plaquetas, como el factor de necrosis tumoral (TNF) -α y la interleucina-6, y sustancias quimiotácticas que favorecen en conjunto la trombogénesis. Adicionalmente causa un trastorno en el tono vascular, al disminuir la concentración de óxido nítrico por la inhibición de la sintasa de óxido nítrico endotelial, y altera la fibrinólisis a través de la producción de sustancias como el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) -1, que bloquea la descomposición del plasminógeno en plasmina, un fibrinolítico; todos estos factores aumentan la susceptibilidad de las paredes vasculares a desarrollar aterosclerosis (17, 18).

Las células endoteliales median la interacción entre los elementos de las células sanguíneas y la pared vascular, lo que afecta el flujo sanguíneo, el suministro de nutrientes, la coagulación y el equilibrio entre la trombosis y la fibrinólisis. Además, liberan sustancias que son críticas para la función y la estructura de los vasos sanguíneos, tales como especies reactivas de oxígeno, endotelina y el óxido nítrico, este último induce la relajación de las células del músculo liso, inhibe la antiagregación plaquetaria y limita la migración y proliferación de las células del músculo liso vascular. La hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la producción de ácidos grasos libres mediante la inhibición de la fosfatidilinositol (PI) -3 quinasa, y la síntesis de especies reactivas de

oxígeno, inhiben la producción y disminuyen la biodisponibilidad del óxido nítrico lo cual provoca una disfunción endotelial y conduce a una mayor susceptibilidad del lecho vascular a la aterosclerosis (18).

La migración desde la capa medial a la capa íntima de las células del músculo liso vascular (CMLV) produce una estabilización de la placa de ateroma lo cual reduce el riesgo de ruptura y trombosis. En paciente con DM, hay una disminución de las CMLV probablemente relacionado con mayor inducción de apoptosis mediada por el acúmulo de lipoproteínas de baja densidad oxidadas, producción de especies reactivas de oxígeno, inhibición de la PI-3 quinasa y regulación positiva de CPK, receptores AGE y NF-κβ, lo cual promueve un fenotipo aterogénico en las CMLV e inducen una regulación positiva del factor tisular proaterogénico; además disminuyen la síntesis y aumentan la descomposición del colágeno otro compuesto estabilizador de la placa de ateroma (18). En la DM hay una regulación a la alta de endotelina-1, responsable de aumentar la retención de sal y agua, inducir el sistema renina-angiotensina y causar hipertrofia del músculo liso vascular; además genera una hiperactivación desregulada del receptor de endotelina-A que produce vasoconstricción (17, 18).

Las plaquetas median la interacción entre la función vascular y la trombosis, por tanto, la disfunción plaquetaria, con un aumento de la agregación y adhesión celular, puede acelerar la aterosclerosis, así como afectar la desestabilización de la placa y promover la aterotrombosis. La hiperglicemia y el estrés oxidativo aumentan la captación de glucosa por las plaquetas lo que lleva a activar la proteína quinasa C y disminuir la producción de óxido nítrico, promoviendo así la agregación plaquetaria. Además, la expresión regulada al alza de la p-selectina en las superficies plaquetarias como ocurre en estados de hiperglucemia promueve la adhesión (18). Adicionalmente, en los pacientes con DM hay una expresión aumentada de los receptores plaquetarios como glicoproteína lb (que se une al factor von Willebrand) y los receptores Ilb /Illa

(parte integral de la interacción plaquetas-fibrina); mediando la adhesión y agregación plaquetaria, induciendo así la trombosis (18).

La DM y los estados hiperglucémicos promueven la hipercoagulabilidad a través de la regulación al alza del factor tisular por las células endoteliales, aumento en la producción del factor de coagulación VIIA y disminuyen los anticoagulantes como la antitrombina y proteína C (18). Estos factores aumentan el riesgo de rotura de la placa aterosclerótica y la posterior formación de trombos.

Finalmente, una vez se instaura una placa de ateroma y hay una disminución del flujo sanguíneo distal, se produce un proceso compensatorio de remodelación externa de arterias preexistentes para favorecer el flujo, lo cual se denomina arteriogénesis, este proceso es facilitado por factores como el estrés por cizallamiento endotelial detectado a través de integrinas, moléculas de adhesión, tirosina quinasas y canales iónicos (18). La DM limita la respuesta de la arteriogénesis adaptativa y el desarrollo del flujo sanguíneo colateral al atenuar el proceso de remodelación. Tomados en conjunto, estos mecanismos probablemente contribuyan a un aumento de la carga de placa aterosclerótica, la inestabilidad de la placa, vasoconstricción periférica, estado aterotrombóticos y disminución de la arteriogénesis compensatoria.

Evaluación Clínica. La evaluación inicial de los pacientes con sospecha de EAP, según las recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés) y el Colegio Americano de Cardiología (ACC, por sus siglas en inglés), además de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC, por sus siglas en inglés) junto con la Sociedad Europea de Cirugía Vascular (ESVS, por sus siglas en inglés), se basa en una entrevista exhaustiva enfocada en determinar síntomas típicos y atípicos de las extremidades, un examen físico que incluya un

examen vascular, y finalmente según la sospecha clínica se debe confirmar mediante pruebas objetivas (19,20).

La mayoría de los pacientes con EAP son asintomáticos o pueden tener una enfermedad grave sin síntomas que puede estar relacionado con su incapacidad para caminar lo suficiente como para generar síntomas (Ej. pacientes con falla cardiaca) o sensibilidad reducida al dolor (Ej. neuropatía diabética) (20).

Los síntomas de EAP son variables; la claudicación intermitente, la cual es producida por un desajuste entre la oferta y la demanda de perfusión, resultado de la estenosis, es el sello distintivo de la EAP, y se define como fatiga, malestar, calambres o dolor de origen vascular en los músculos de la pantorrilla de las extremidades inferiores, que se induce constantemente con el ejercicio, y se alivia en 10 minutos con el reposo; estos síntomas pueden evaluarse según la clasificación de Lerich y Fontaine o Rutherford (19,20). Sin embargo, los estudios han demostrado que solo el 10% de los pacientes con EAP confirmada, tienen claudicación típica, el 50% tienen otros síntomas en las extremidades no relacionados con las articulaciones y el 40% son asintomáticos (19,21). Los síntomas atípicos de las extremidades inferiores pueden incluir: dolor o malestar que comienza en reposo pero empeora con el esfuerzo, dolor o malestar que no impide que un individuo camine, dolor o malestar que comienza con el esfuerzo pero que no se alivia en 10 minutos de descanso, y deterioro de la calidad y velocidad de la marcha (19).

El examen físico vascular debe centrarse en la palpación de los pulsos de las extremidades inferiores (femoral, poplíteo, dorsal del pie y tibial posterior), auscultación en busca de soplos femorales, e inspección detallada de piernas y pies en búsqueda de hallazgos como la pérdida de vello, piel brillante, atrofia muscular, úlceras arteriales, rubor y palidez en elevación (19). Si bien, la palpación de los pulsos tiene un rendimiento diagnóstico débil debido a que depende de las variaciones anatómicas y la experiencia del examinador, incluso el pulso dorsal del pie puede estar ausente sin ninguna anomalía vascular; la presencia de múltiples hallazgos físicos anormales (es decir, múltiples anomalías del pulso, soplos etc.) aumenta la probabilidad de EAP

confirmada. Los hallazgos físicos anormales, requieren confirmación con el índice tobillo-brazo (ITB) para establecer el diagnóstico de EAP (19).

Pruebas diagnósticas: El índice tobillo-brazo (ITB) se ha convertido en una herramienta relativamente simple, no invasiva y económica para el diagnóstico de EAP. Las guías americanas (AHA/ACC) y europeas (ESC, ESVS) recomiendan el ITB en reposo como el estudio de primera línea en pacientes con sospecha de EAP(19, 20).

La AHA considera que en pacientes con datos de historia clínica sugestiva de EAP (claudicación, otros síntomas de esfuerzo de miembros inferiores no relacionado con articulaciones, dolor isquémico en reposo y alteraciones para la marcha) o hallazgos al examen físico (anormalidades de pulsos distales, soplo vascular, úlcera que no cicatriza, palidez con la elevación), se recomienda la medición de ITB para establecer el diagnóstico de EAP. Adicionalmente, la AHA sugiere que en ausencia de antecedentes o hallazgos al examen físico la medición del ITB es "razonable" en pacientes con mayor riesgo de EAP: pacientes mayores de 65 años, pacientes entre 50 y 64 años con factores de riesgo de aterosclerosis (DM, tabaquismo, hiperlipidemia, hipertensión arterial o con antecedentes familiares de EAP) y pacientes menores de 50 años con DM y un factor de riesgo adicional para aterosclerosis (19).

En contraste, el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE.UU. no encontró pruebas suficientes para evaluar el equilibrio de beneficios y daños del uso de ITB para detectar la EPA en adultos asintomáticos sin factores de riesgo (22). Adicionalmente, la AHA tampoco recomienda la medición del ITB en pacientes sin mayor riesgo de EAP y sin antecedentes o hallazgos en la exploración física que sugieran EAP (19).

El ITB se calcula como una relación entre la presión arterial sistólica (PAS) en los brazos (arterias braquiales) y tobillos (dorsal del pie y arterias tibiales posteriores) en posición supina mediante un dispositivo Doppler, es normal en el rango de 1,0–1,4, sospechoso en el rango de 0,9–1, y

patológico y diagnóstico de EAP por debajo de 0,9. Un ITB superior a 1,4 también se considera anormal, lo que refleja arterias calcificadas y rígidas (19, 20). Además, un ITB ≤ 0,90 tiene 75% de sensibilidad y 86% de especificidad para diagnosticar EAP (20). No obstante, el rendimiento se ve particularmente afectado por la presencia de neuropatía diabética periférica, calcificación arterial medial y arterias incompresibles, en estas situaciones, el índice braquial del dedo del pie puede ser más efectivo (patológico si <0.7,0) (19,20).

Se puede agregar que la prueba de ITB en cinta de correr es una excelente herramienta para la evaluación funcional objetiva y el desenmascaramiento de estenosis moderada, así como para el seguimiento de la rehabilitación con ejercicio. También es útil cuando se desconoce el origen isquémico del dolor en las extremidades, y cuando el ITB en reposo es normal o limítrofe, y además hay una alta sospecha clínica. La prueba se detiene cuando el paciente no puede caminar más debido al dolor, lo que define la distancia máxima de caminata. Una disminución de la PAS del tobillo después del ejercicio> 30 mmHg o una disminución del ITB posterior al ejercicio> 20% son diagnósticos de EAP (19, 20).

Otras alterativas en pacientes con ITB normal o límite en el contexto de heridas que no cicatrizan o gangrena, es la medición del ITB con formas de onda, presión de oxígeno transcutánea (TcPO₂, por sus siglas en inglés) o presión de perfusión cutánea (SPP, por sus siglas en inglés) (19).

En cuanto a la valoración anatómica, está indicada en los pacientes sintomáticos con EAP confirmada mediante el ITB, y en los que se considera la revascularización; la obtención de imágenes adicionales con ecografía dúplex, la angiografía por tomografía computarizada (AngioTAC) o la angiografía con resonancia nuclear magnética (AngioRNM), son útiles para desarrollar un plan de tratamiento individualizado, incluida la asistencia en la selección de los

sitios de acceso vascular, la identificación de lesiones importantes, y determinación de la viabilidad y modalidad de tratamiento invasivo (20).

Los tres métodos de diagnóstico por imágenes no invasivos descritos tienen buena sensibilidad y especificidad en comparación con la angiografía invasiva: Ecografía dúplex sensibilidad del 85 al 90% y una especificidad> 95% para detectar estenosis> 50%, AngioTAC sensibilidad 97% y una especificidad 94% y AngioRNM sensibilidad y especificidad del 95% (20).

Aunque, la ecografía dúplex es un método de mayor accesibilidad, ofrece una resolución espacial más baja que los otros métodos. De igual modo, los datos del AngioTAC y AngioRNM permiten la reconstrucción tridimensional de los vasos examinados, sin embargo, hay que tener presente el riesgo de nefropatía inducida por contraste y exposición a radiación ionizante para el primer método, y el riesgo de esclerosis sistémica nefrogénica en pacientes con disfunción renal avanzada con la exposición al Gadolinio en el segundo método. Por todo lo anterior, la elección del examen debe determinarse mediante un enfoque individualizado de la evaluación anatómica de cada paciente, incluida la evaluación de riesgos y beneficios de cada tipo de estudio. Si estas pruebas no invasivas no son diagnósticas, es posible que se requiera una angiografía invasiva para delinear la anatomía y planificar la revascularización (19,20).

Tratamiento: El tratamiento de la EAP incluye diferentes intervenciones dirigidas al manejo de los síntomas de claudicación, la prevención secundaria de complicaciones cardiovasculares, mejorar el estado funcional, y terapias de rescate de las extremidades en peligro de amputación y otras complicaciones locales. Las estrategias de tratamiento se pueden dividir en modificación del estilo de vida, manejo médico, terapias endovasculares e intervenciones quirúrgicas (23).

Reducción del colesterol: Los lípidos y las lipoproteínas elevadas incluido el colesterol total, el colesterol no HDL (lipoproteínas de alta densidad) y el colesterol LDL (lipoproteínas de

baja densidad) se asocian con un mayor riesgo de ECV y EAP; la evidencia indica que reducir los lípidos y en particular el LDL mejora los resultados cardiovasculares (23).

La AHA/ACC considera que la EAP es un equivalente a tener antecedente de IAM o ACV, por lo tanto, pacientes con EAP y otro factor de riesgo de ECV aterosclerótica importante incluido la DM2 (o 2 factores de riesgo menores) deben ser tratados para lograr una meta de LDL menor a 70 mg/dL y deberían recibir una estatina de alta intensidad (24). Adicionalmente, la AHA/ACC y ESC/ESVS, recomiendan para todos los pacientes con EAP el manejo con estatinas (Recomendación IA) (19,20).

Lo anterior se ha demostrado en estudios como el "Heart Protection Study" en donde la terapia con estatinas mejora los resultados cardiovasculares con una reducción en la tasa del primer evento vascular importante en un 22%, reducción del 30% en la revascularización coronaria, del 21% en los eventos coronarios mayores, del 26% en ACV y reducción del 17% de muerte cardiovascular (23). Además, las estatinas reducen los eventos adversos relacionados con las extremidades (es decir, empeoramiento de la claudicación, isquemia crítica de miembros inferiores, revascularización de la extremidad inferior, amputación isquémica) en comparación con placebo y con otras terapias hipolipemiantes sin estatinas. Adicionalmente también se encontró un beneficio en cuanto a las tasas de recuperación de la extremidad en un año en pacientes revascularizados (19,20,23).

Estudios recientes demostraron que el tratamiento con estatinas de alta intensidad resultó en una mayor reducción de amputaciones que el tratamiento de intensidad moderada en pacientes con EAP sintomática y asintomática (25), sin embargo, la mayoría de los estudios han sido diseñados con intensidad moderada en dosificación.

Las guías de la ACC/AHA recomiendan el uso de ezetimiba en el tratamiento de pacientes de muy alto riesgo con LDL mayor a 70 mg/dL a pesar la terapia máxima tolerada con estatinas, en paciente de muy alto riesgo cardiovascular, como son los pacientes con EPA y DM2, para reducir

eventos cardiovasculares, sin embargo, no se ha demostrado el beneficio en pacientes con EAP (23).

Evolucumab, un inhibidor de PCSK9 (proteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9) demostró en pacientes con enfermedad aterosclerótica con LDL mayor a 70 mg/dl, una reducción del 3,5% en eventos cardiovasculares (IAM, muerte, ACV, hospitalización por angina inestable y revascularización coronaria) en comparación 1,6% en pacientes sin EAP, además reducción del 42% en los eventos adversos graves en las extremidades: isquemia aguda de la extremidad, amputación mayor o revascularización periférica urgente por isquemia (23).

Agentes antiplaquetarios: Como se mencionó previamente, en la EAP hay un aumento en la agregación y adhesión plaquetaria, que no sólo es un paso importante para el inicio y progresión de la enfermedad aterosclerótica, sino que se asocian a las complicaciones aterotrombóticas de la enfermedad cardiovascular (23). Por lo anterior, la terapia antiplaquetaria con Aspirina (ASA) (rango 75-325 mg por día) o Clopidogrel (75 mg por día) está indicada en EAP sintomática (Recomendación IA) (19,20). En pacientes con EAP asintomática (con ITB <0,9) las recomendaciones indican que el uso de antiagregación puede ser razonable, sin embargo, varios ensayos clínicos no han demostrado la reducción de eventos cardiovasculares en este grupo de pacientes (23).

En pacientes con EAP sintomática tratados con terapia antiplaquetaria (todos los agentes antiplaquetarios incluidos ASA y Clopidogrel), hubo una reducción del 22% en las probabilidades de eventos cardiovasculares graves: IAM no fatal, ACV no fatal o muerte cardiovascular (23). La Aspirina ha demostrado una reducción del riesgo relativo del 64% en eventos vasculares mayores versus placebo, sin embargo, se demostró un beneficio del Clopidogrel sobre la Aspirina con una reducción del riesgo del 25 % de eventos cardiovasculares, y con menos eventos hemorrágicos, en una población de pacientes con EAP sintomática. A pesar de lo anterior, las guías no recomiendan el Clopidogrel sobre la Aspirina. Tampoco se recomienda el uso de terapia

antiplaquetaria dual en estos pacientes, debido a que en estudios como CHARISMA publicado en 2006, dicha antiagregación no proporcionó protección vascular adicional contra la Aspirina sola, contrarrestado con un mayor riesgo de sangrado (12).

Anticoagulación: Recientemente se ha conocido que la patogenia de las complicaciones de la EAP como la isquemia crónica que amenaza la extremidad es aterotromboembólica. Se ha planteado la anticoagulación como una estrategia terapéutica; estudios con warfarina y más recientemente rivaroxabán han evaluado el impacto en prevenir complicaciones relacionadas con las extremidades, además morbilidad y mortalidad cardiovascular (23).

En primer lugar, el ensayo WAVE evaluó terapia con warfarina en combinación con aspirina en pacientes con EAP, sin encontrar beneficio en la aparición de eventos cardiovasculares y se asoció a aumento significativo de eventos hemorrágicos graves (23). En segundo lugar, el ensayo COMPASS demostró que el uso de rivaroxabán a dosis bajas (2,5 mg cada 12 horas) asociado a aspirina redujo significativamente la incidencia de eventos adversos graves de las extremidades inferiores en un 43%, las amputaciones vasculares en un 58%, las intervenciones vasculares periféricas en un 24% y todos los resultados vasculares periféricos en un 24%; sin embargo, se asoció a más eventos hemorrágicos mayores (26). Estos datos sugieren que esta combinación debe considerarse como una terapia importante para pacientes con EAP sintomática y se compara con el beneficio de las estatinas, en pacientes con bajo riesgo de sangrado (26).

A pesar de lo anterior, las guías no recomiendan la anticoagulación en EAP, sin embargo, estudios como el COMPASS fueron publicados posterior al desarrollo de las guías por lo cual en la actualización se espera recomendaciones al respecto.

Vasodilatadores periféricos: La claudicación intermitente representa isquemia periférica distal en el marco de un esfuerzo. Este desajuste entre la oferta y la demanda suele

ser el resultado de la estenosis, por lo que una respuesta vasodilatadora insuficiente puede provocar síntomas que se alivian con el reposo. Los vasodilatadores son potencialmente beneficiosos para la claudicación y debido a que dicha claudicación se asocia a deterioro funcional, la mejora de este síntoma debe ser un enfoque de los proveedores de salud (23). La guías de la ACC / AHA incluyen una recomendación de clase IA de cilostazol en el tratamiento de la claudicación sintomática (19). Múltiples ensayos han evaluado la utilidad del cilostazol: en un estudio se demostró que aumenta la tolerancia al ejercicio en comparación con el placebo, con 100 mg dos veces al día mejorando la distancia recorrida media ponderada en 31,41 metros, aún así, sin impacto en la mortalidad cardiovascular (23). El cilostazol se asocia con eventos adversos frecuentes como cefalea, palpitaciones y diarrea, y está contraindicado en pacientes con falla cardiaca en quienes aumenta mortalidad, por lo cual se debe tener presente estos aspectos para su prescripción.

Control glicémico: La DM2 es un factor de riesgo muy importante para el desarrollo de EAP, además se asocia a un aumento en el riesgo de resultados adversos entre los pacientes con EAP, incluida la progresión, amputación y muerte, como se detalla a continuación.

Los estudios epidemiológicos y los ensayos clínicos han mostrado que el control intensivo de la glucosa en pacientes con DM2 disminuye el desarrollo y progresión de complicaciones microvasculares a largo plazo (nefropatía diabética, retinopatía y neuropatía), sin embargo, no es bien conocido el impacto en prevención de ECV y muerte en pacientes con DM2 y EAP (12). En el ensayo UKPDS, cada reducción del 1% en hemoglobina glicosilada (HbA1c) se asoció con una disminución del 43% en el riesgo de EAP mayor (amputación o muerte después de un evento vascular periférico), sin embargo, este beneficio no persistió en el período de observación posterior al ensayo (27). Así mismo, el ensayo ADVANCE no mostró diferencias en la incidencia de EAP mayor entre el control intensivo vs. el control estándar (12).

La AHA recomienda un plan de atención integral que debe incluir control en la dieta y el peso, farmacoterapia para el control glucémico, manejo de otros factores de riesgo cardiovascular, y cuidado de los pies y prevención de úlceras (19). El estudio de cohorte prospectivo, *Strong Heart Study*, demostró que en comparación con pacientes sin EAP, los pacientes con EAP y un nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c) menor a 6,5% tenían menores probabilidades ajustadas por edad de amputación mayor, en contraste con aquellos con EAP y HbA1c entre 6,5 % a 9,5% y hemoglobina HbA1C mayor a 9,5% (19). Por lo anterior, se considera que el control glucémico es beneficioso en los pacientes con EAP para reducir los resultados relacionados con las extremidades (19). Adicionalmente, las metas de HbA1C deben adaptarse al individuo, equilibrando los beneficios demostrados con respecto a la prevención y el retraso de las complicaciones microvasculares (manejo glucémico intensivo) con el riesgo de hipoglucemia (19).

Agentes antihipertensivos: Las guías de la ACC/AHA otorgan al tratamiento antihipertensivo una recomendación de clase IA para pacientes con EAP, ya que ha demostrado reducir el riesgo de IAM, ACV, insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular (19). Se ha observado reducción en la mortalidad con una presión arterial sistólica tratada de 135 a 145 mm Hg y una presión diastólica tratada de 60 a 90 mm Hg, observándose una mayor mortalidad en los rangos de presión arterial sistólica alta y baja, lo que respalda el paradigma de que el manejo de la presión arterial en la EAP es un equilibrio entre la perfusión de las extremidades y la modificación de los factores de riesgo (23).

También se ha señalado preocupación de que la terapia antihipertensiva puede reducir la perfusión de las extremidades, no obstante, se ha demostrado que el tratamiento de la presión arterial, incluido el uso de betabloqueantes, no empeora los síntomas de claudicación ni deteriora el estado funcional en pacientes con EAP (19).

No hay evidencia que una clase de medicación antihipertensiva o estrategia es superior para bajar la presión arterial en el EAP, sin embargo, en estudios que han evaluado el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) y bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA II) en pacientes con enfermedad cardiovascular sin falla cardiaca se han obtenido resultados positivos en el subgrupo de pacientes con EAP.

En el estudio HOPE se encontró que en los pacientes con EAP tratados con ramipril vs. placebo, hubo una reducción del 25% en el resultado primario de muerte cardiovascular, IAM o ACV, similar a la población general (23). En el ensayo ONTARGET que comparó telmisartán, ramipril y la terapia combinada en pacientes con ECV incluida EAP y DM2, los 3 tratamientos tuvieron tasas de eventos cardiovasculares similares en los pacientes con EAP con tasas más altas de eventos adversos (incluida hipotensión, síncope e insuficiencia renal) en el grupo de terapia combinada; lo anterior apoya el uso de ARA II como alternativa a los IECAS (23). Por lo anterior, la AHA/ACC y ESC/ESVS ofrecen una recomendación de clase II para IECA o ARA II (19,20).

Dejar de fumar: El tabaquismo es un factor de riesgo importante para el desarrollo y progresión de la EAP debido a que el humo de tabaco genera un daño endotelial que favorece el desarrollo de aterosclerosis. Múltiples estudios han demostrado que el tabaquismo activo aumenta el riesgo 2,3 veces para el desarrollo de EAP, además en comparación con los pacientes con EAP no fumadores, los fumadores tienen mayor riesgo de mortalidad a 5 años (31% versus 14%; P <0,05) y de amputación:40% versus 19%; P <0,05 (23).

Estudios observacionales sugieren que dejar de fumar se asocia con tasas más bajas de eventos cardiovasculares isquémicos, eventos relacionados con las extremidades, falla del injerto de derivación, amputación y muerte en pacientes con EAP (19). Por lo tanto, se han comparado diferentes estrategias en este sentido encontrando que un abordaje multidisciplinario con un asesoramiento cognitivo conductual, entrevistas motivacionales y terapia farmacológica (vareniclina, bupropión y / o terapia de reemplazo de nicotina), resultan en abandono

significativamente mayor que el asesoramiento verbal solo:21,3% versus 6,8%; P = 0,023 (23). Es por esto por lo que las guías de práctica internacionales clasifican estas intervenciones como recomendaciones de clase IA (19,20).

Revascularización quirúrgica o endovascular: La revascularización quirúrgica o endovascular es otra herramienta de tratamiento que pretende mejorar la permeabilidad de los vasos comprometidos. La revascularización quirúrgica proporciona una buena permeabilidad a largo plazo, aunque con una estancia hospitalaria más prolongada y un mayor riesgo de complicaciones perioperatorias y mortalidad, en comparación con el procedimiento endovascular (12). El desarrollo de nuevas técnicas en las últimas décadas ha alentado la implementación de la terapia endovascular en pacientes con EAP (12).

Las pautas internacionales recomiendan, con un nivel de Clase IIa, que se puede considerar la revascularización en pacientes con claudicación intermitente después del fracaso del tratamiento médico y a un programa de ejercicio estructurado. Lo anterior con el objetivo de mejorar el estado funcional y la calidad de vida de los pacientes (19).

No hay datos que respalden la realización de procedimientos endovasculares en pacientes con EAP con el fin de prevenir la progresión de los síntomas de claudicación a isquemia crónica que amenaza la extremidad, tampoco de revascularización en pacientes con EAP asintomática (28). Otras indicaciones de manejo endovascular incluyen enfermedad aortoilíaca hemodinámicamente significativa, la enfermedad femoropoplitea en situaciones específicas y en el manejo agudo de la isquemia crónica que amenaza la extremidad (19).

La evaluación preoperatoria incluye angiografía para definir la ubicación y la gravedad de la oclusión vascular y para guiar la selección de la intervención quirúrgica adecuada; las intervenciones comúnmente utilizadas incluyen injerto de derivación, endarterectomía y angioplastia con colocación de stent (28). Las diferentes opciones de revascularización dependen de varios factores, como la ubicación anatómica, la extensión y la longitud de las

lesiones arteriales; estado de salud general de cada paciente y comorbilidades; así como experiencia en centros y cirujanos (12).

Terapia con células madre: Algunos estudios han probado la terapia con células madre en pacientes con EAP con resultados alentadores. Recientemente, una revisión sistemática de la literatura y un metanálisis han demostrado que la terapia con células autólogas redujo el riesgo de EAP y dolor en reposo, mejoró la cicatrización de heridas y aumentó el ITB y presión transcutánea de oxígeno (TcPO₂) en pacientes con EAP que no eran elegibles para revascularización quirúrgica o percutánea (29). De manera interesante, el beneficio de la terapia celular en la tasa de EAP fue mayor en los ensayos con una alta prevalencia de diabetes al inicio del estudio. La terapia celular no se asoció con eventos adversos graves. Sin embargo, hay otros estudios con resultados no concluyentes, por lo cual se necesitan más ensayos aleatorizados controlados con placebo de alta calidad para confirmar la seguridad y la eficacia de la terapia celular autóloga en pacientes con EAP.

Actualmente se encuentra en curso en el complejo médico FOSCAL/FOSCAL internacional, un ensayo clínico titulado "Terapia celular más efectiva para la isquemia crítica de miembros inferiores en pacientes diabéticos: estudio piloto comparativo entre células mononucleares y células madre mesenquimales derivadas de médula ósea", cuyo objetivo es determinar la terapia celular más efectiva para el tratamiento de la isquemia crítica de miembros inferiores en pacientes diabéticos.

Estado del Arte

Como se mencionó previamente, los pacientes con DM2 y EAP, tienen hasta 5 veces más riesgo de presentar eventos cardiovasculares eventos isquémicos en las extremidades, amputación y deterioro de la calidad de vida en comparación con los pacientes con EAP sin DM (8). De ahí la

importancia de poder identificar factores que se asocian al desarrollo de EAP en pacientes diabéticos, en los cuales hay una alta prevalencia.

Múltiples estudios han identificado factores de riesgo para desarrollar EAP en la población general. En una reciente revisión sistemática y metanálisis, Peige Song y colaboradores (2019), encontraron que el tabaquismo (OR 2,82, IC 95%: 2,00–3,98), la diabetes (OR 1,89, IC 95%: 1,68–2,13), la hipertensión y la dislipidemia (OR 1,51, IC 95%: 1,02-2,24) fueron los principales factores de riesgo para la EAP en la población general. Adicionalmente la edad, el ex tabaquismo, la hipertrigliceridemia, HDL bajo, LDL alto, la ERC y la enfermedad cardiovascular como la enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular fueron otros importantes factores de riesgo que aumentaron el riesgo de EAP (6).

En pacientes con DM2 hay pocos estudios que evalúen estos factores asociados. En el estudios UKPDS 59, una cohorte del *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)* evaluó los factores de riesgo potenciales para el desarrollo EAP en 3.834 personas inscritas con un seguimiento de 6 años, encontrando como factores de riesgo independientes al aumento de cada año a partir del diagnóstico de DM 2 (OR 1,1, IC 95%: 1,05-1,15), cada aumento del 1% de HbA1c (OR 1,28, IC 95%: 1,12-1,46) el aumento de la presión arterial sistólica en 10 mmHg (OR 1,25, IC 95%: 1,10-1,43), la disminución del colesterol HDL en 0,1 mmol/l (OR 1,22, IC 95%: 1,07-1,39), la enfermedad cardiovascular previa (OR 3,00, IC 95%: 1,30-6,7) y el tabaquismo (IC OR 2,90, IC 95%: 1,46-5,73); no encontró diferencias en cuanto a retinopatía y nefropatía (30).

En otro estudio, Kamel Mohammedi y cols (2016), analizaron 10.624 pacientes con DM2 presentes en la cohorte del estudio *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation (ADVANCE)*, encontrando una incidencia de EAP de 5,8% en el seguimiento a 5 años, además como factor de riesgo más alto observaron en los participantes con antecedentes de macroalbuminuria (OR 1,91 IC 95%: 1,38–2,64) y la terapia

de fotocoagulación retiniana (OR 1,60, IC 95%: 1,11–2,32). La enfermedad microvascular inicial también se asoció con un mayor riesgo de ulceración crónica de miembros inferiores (OR 2,07, IC 95%: 1,56-2,75) y amputación (OR1,59, IC 95%: 1,15-2,22), mientras que la enfermedad macrovascular basal se asoció con una tasa más alta de procedimientos de angioplastia (OR 1,75, IC 95%: 1,13-2,73) (31).

De forma similar, Andrew D Althouse y cols (2014), analizaron 1479 paciente de la cohorte del ensayo de investigación de revascularización con angioplastia de bypass en diabetes tipo 2 (BARI 2D) y encontraron una incidencia de 20,6% de EAP en un seguimiento de 4,6 años; la edad (OR 1,32, IC 95%: 1,17-1,52), el sexo femenino (OR 1,27, IC 95%: 1,10-1,92), la raza blanca (OR 1,26, IC 95%: 1,01-1,96) y el tabaquismo inicial (OR 1,92, IC 95%: 1,67-3,41) se asociaron significativamente con la EAP incidente; así como factores de riesgo iniciales tales como la presión de pulso (OR 1,09, IC 95%: 1,01-1,17), HbA1c (OR 1,17, IC 95%: 1,09-1,26) y relación albúmina / creatinina (OR 1,12, IC 95%: 1,05-1,19) (32).

En un estudio de corte transversal, que pretendía establecer la prevalencia y los factores asociados a la EAP en pacientes con DM2 en 251 pacientes de atención primaria, J.L. Montero-Monterroso y cols (2015), encontraron una prevalencia de 18,3%, y tras el análisis multivariante, los factores que se vieron asociados con un ITB bajo fueron la edad (OR 1,07; IC 95%: 1,02-1,12) y la presencia de retinopatía (OR 2,69; IC 95%: 1,06-6,81) (33).

En Colombia se han realizado estudios para estimar la prevalencia y los factores asociados al desarrollo de EAP en la población general. Los hallazgos han sido similares a los relacionados con la ECV y con los metanálisis más recientemente publicados. Lorena Urbanoa y cols (2017), en un estudio en el departamento del Cuaca, encontraron que los factores asociados a la EAP fueron la hipertensión (OR 4,6; IC 95 %; 3,42-6,20), diabetes (4,3; 3,17-5,75), dislipidemia (3,1; 2,50-3,88), obesidad (1,8; 1,37-2,30) y tabaquismo (1,6; 1,26-1,94) (15).

No hay estudios nacionales publicados que establezcan los factores asociados al desarrollo de EAP en pacientes con DM2.

Objetivos

Objetivo General

 Identificar los factores asociados a la EAP en pacientes con DM2 en una población de un centro médico del nororiente colombiano.

Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes diabéticos con EAP atendidos en la clínica FOSCAL.
- Establecer la prevalencia de la EAP en pacientes con DM2 atendidos en la clínica
 FOSCAL.
- Determinar la prevalencia de enfermedad cardiovascular y los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con DM2 y EAP atendidos en la clínica FOSCAL.
- Comparar las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con DM2 con y sin EAP.

Metodología

Tipo de Estudio

Estudio transversal analítico.

Población

Pacientes con DM2 de la clínica FOSCAL y FOSCAL Internacional.

Criterios de Inclusión y Exclusión

Tabla 1.Criterios de inclusión y exclusión del estudio

Criterios de inclusión	-	Mayores o igual a 18 años
Criterios de exclusión	-	Lesiones en extremidades que contraindiquen la medición del índice tobillo brazo en pacientes sin previo diagnóstico de EAP por doppler, amputación o revascularización.

Recolección de Información

Se abordó al paciente en los servicios de urgencias, hospitalización y consulta externa que cumplían con los criterios de inclusión y en ausencia de criterios de exclusión. Una vez firmado el consentimiento informado se obtuvieron las diferentes variables a evaluar a partir del interrogatorio, examen físico (toma de signos vitales y medición de índice tobillo brazo) y una única consulta en registro en historia clínica electrónica (SAP) y documentos en físico aportado por el paciente.

Adicionalmente se incluyeron los pacientes de la base de datos del ensayo clínico "Terapia celular más efectiva para la isquemia crítica de miembros inferiores en pacientes diabéticos: estudio piloto comparativo entre células mononucleares y células madre mesenquimales derivadas de médula ósea" el cual está aprobado por Colciencias y el comité de ética institucional y que se encuentra en ejecución por los grupos de investigación de FOSCAL y FOSCAL Internacional.

La información obtenida se registró en un instrumento de recolección, que alimentó una base de datos electrónica, de doble digitación y cruce, para depurar errores en el ingreso electrónico, hasta generar una base de datos única de la cual se realizó en análisis de los datos obtenidos.

Tamaño de Muestra

Se realizó un estudio censal por un periodo de 2 meses, para lograr una muestra mínima de 200 pacientes.

Muestreo

En los estudios censales no aplica muestreo.

Variables

Las diferentes variables sociodemográficas y clínicas evaluadas en el presente estudio se describen en el Anexo A.

Plan de análisis de datos

Análisis univariado: permitió evaluar las características de cada uno de los grupos. Se describió cada variable sociodemográfica, clínica, imagenológica o de laboratorio en su nivel de

medición: medias o medianas para las variables continuas, y proporciones para las categóricas o nominales. Se reportaron los intervalos de confianza al 95%.

Análisis bivariado: permitió establecer la asociación de las variables explicatorias con la presencia de EAP. La comparación entre grupos se hizo a través de pruebas de t de student, de χ^2 , o pruebas exactas, y no paramétricas según la naturaleza, y distribución de las variables.

Se realizó el cálculo de medidas de efecto con medidas de asociación (OR) y sus respectivos IC al 95%, junto con el cálculo de sus valores de p.

La validación de la base de datos digitadas, el procesamiento de las variables y el análisis se efectuó utilizando el software STATA/SE v 14.0 (2003-5 stata corp. College station, Texas, release 9.0).

Consideraciones éticas

Desde el punto de vista ético, la presente investigación se fundamentó en los principios establecidos en la Declaración de Helsinki que la Asociación Médica Mundial ha promulgado. Dicha Declaración es una propuesta de principios éticos que sirven para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos, incluyendo la investigación del material humano o de información identificable. En el contexto establecido anteriormente, en el presente estudio se tuvo en cuenta, además de los principios contenidos en la Declaración de Helsinki, lo contemplado en la Resolución 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud de Colombia, que estableció las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

Teniendo en cuenta los principios éticos y dando cumplimiento al Artículo 6 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, se considera que el presente estudio no afectó el principio de no maleficencia, ya que en este estudio no se produjeron daños hacia los usuarios involucrados en el mismo, no se realizaron cambios en los esquemas terapéuticos, ni se indagó personalmente o por medio de llamadas telefónicas acerca de información sensible. Así mismo, no se afectó el principio de autonomía, ya que en este estudio transversal analítico los eventos a evaluar, ya fueron desarrollados y no se modificó en su momento la toma de decisiones por parte de los usuarios involucrados.

Con respecto al principio de Justicia no se vio afectado, ya que no se expuso a los individuos a una situación de riesgo real o potencial y no se sacó ventaja de ninguna situación de vulnerabilidad legal o de subordinación de los usuarios con motivo de esta investigación.

Este estudio no afectó el principio de beneficencia, no causó daños o lesiones a los usuarios. Los beneficios para las personas están derivados de los resultados de este estudio, ya que permitirá la obtención de nuevo conocimiento y así mismo favorecerá la mejora de la calidad del cuidado, y la toma de decisiones en relación al tratamiento en este tipo de población. Esta investigación se desarrolló y se ejecutó por médicos especialistas en endocrinología, epidemiología y médicos en proceso de formación (residente de medicina interna) quienes tienen experiencia en el manejo de las patologías de los sujetos evaluados y el conocimiento para la ejecución de este tipo de proyectos.

El presente estudió fue aprobado por el comité de ética de la Clínica Foscal el 12 de mayo de 2021, número de protocolo CEI-FOS.003385.001.

Resultados

Análisis Descriptivo

Descripción general de la población. El estudio obtuvo una muestra de 202 pacientes con DM2 que acudieron a los servicios de urgencias, hospitalización y consulta externa de la clínica FOSCAL.

En la población en mención el 55,5% de los pacientes fueron hombres, y el 44,5% mujeres. La edad promedio fue de 64,6 años, y el 87,13% procedían de área urbana (Tabla 2). El tiempo promedio de evolución de la DM2 fue de 14,9 años.

Tabla 2.Características sociodemográficas de la población del estudio.

Característica	n=202 (100%)
Sexo masculino	112 (55,4)
Sexo femenino	90 (44,5)
Edad (años)*	64,6 (13,2)
Procedencia	
- Urbana	176 (87,1)
- Rural	26 (12,8)
Nivel de estudios:	
- Sin estudio	35 (17,3)
- Primaria	79 (39,1)
- Secundaria/Universitarios	88 (43,5)

Nota: * Promedio (Desviación estándar)

En relación a los factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades, se encontró que el 76,2% tenían historia de sedentarismo, 73,2% de HTA y 64,3% de dislipidemia. En el 31% de los

pacientes se documentó enfermedad renal crónica (ERC) definida por una tasa de filtración glomerular menor a 60 ml/min/m2: 17,3% en estadio 3a y 3b, 4,9% en estadio 4 y 3,4% en estadio 5. El 5,9% de la población se encontraban con ERC terminal en terapia de reemplazo renal. Otros comorbilidades encontradas fueron la obesidad (35,1%), el sobrepeso (33,1%) y con porcentajes menores al 10% la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular (ECV), la fibrilación auricular (FA). Además, 63 pacientes tenían historia de tabaquismo, 28,2% de tabaquismo abandonado y 2,9% de tabaquismo activo.

En cuanto a los antecedentes farmacológicos, el 78,7% de los pacientes tenían manejo con antidiabéticos orales, 69,3% tenían manejo con metformina, 40,1% con inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) y 21% con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2). El 47% de la población tenían manejo con insulina, el 60,8% con estatinas de los cuales el 53,4% tenían estatinas de alta potencia. El 40% de los pacientes tenían antiagregación, aspirina en el 38,6% y clopidogrel en el 6,9% (Tabla 3).

Tabla 3.Antecedentes personales y medidas antropométricas de la población evaluada.

Característica	n=202 (100%)
Antecedentes patológicos	
- Hipertensión arterial	148 (73,2)
- Dislipidemia	130 (64,3)
- Cardiopatía isquémica	41 (20,3)
- Enfermedad cerebrovascular	19 (9,4)
- Fibrilación auricular	13 (6,4)
- Sedentarismo	154 (76,2)
- Enfermedad renal crónica	64 (31,0)
- Estadio 3a	20 (9,9)

- Estadio 3b	15 (7,4)
- Estadio 4	10 (4,9)
- Estadio 5	7 (3,4)
- Enfermedad renal crónica en hemodiálisis	12 (5,9)
Tiempo de evolución de la DM2*	14,9 (11,2)
Índice de masa corporal	
- Bajo: < 18.5	3 (1,4)
- Normal: 18.5 - 24.9	60 (29,7)
- Sobrepeso: 25-29.9	67 (33,1)
- Obesidad: ≥ 30	72 (35,6)
Antecedentes toxicológicos	
- Tabaquismo activo	6 (2,9)
- Tabaquismo abandonado	57 (28,2)
- Índice tabáquico **	0 (0-2)
Antecedentes farmacológicos	
- Antidiabéticos orales	159 (78,7)
- Metformina	140 (69,3)
- DPP4	81 (40,1)
- iSGLT2	44 (21,0)
- Insulina	95 (47.0)
- Estatinas	123 (60,8)
- Alta intensidad.	108 (53,4)
- Antiagregantes	81 (40,0)
- ASA (ácido acetilsalicílico)	78 (38,6)
- Clopidogrel	14 (6,9)

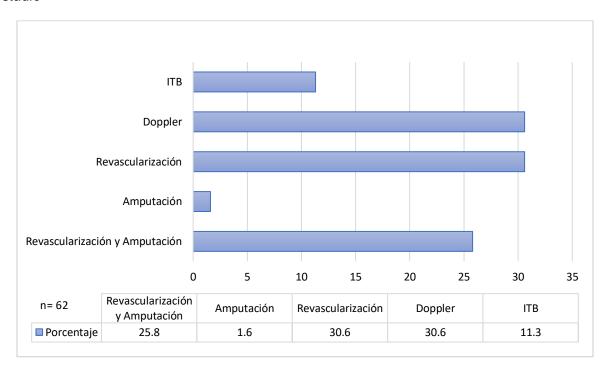
Nota: * Promedio (Desviación estándar), ** Mediana (Rango intercuartil).

Prevalencia, manifestaciones clínicas y severidad de la EAP. De los 202 pacientes con DM2 que hicieron parte de este estudio, se estableció el diagnóstico de EAP en 62 pacientes, para una prevalencia del 30,6% en dicha población.

El diagnóstico se estableció por antecedente de revascularización en el 30,6%, datos de Doppler arterial en el 30,6%, y antecedente de amputación y revascularización en el 25,8%. El 11,3% tenían un ITB diagnóstico de EAP y 1,6% tenían historia de amputación sin revascularización (Figura 1).

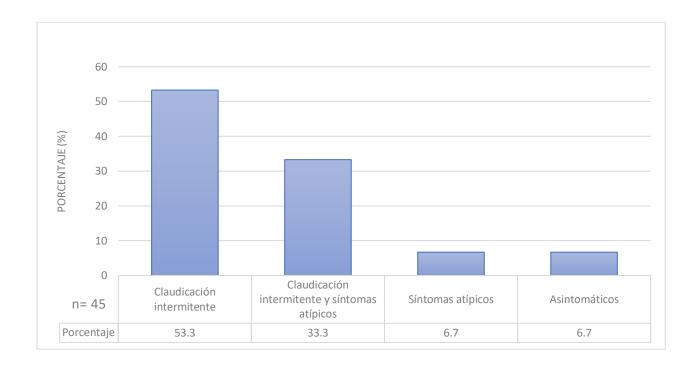
Figura 1.

Distribución del método de diagnóstico de la enfermedad arterial periféricaen la población del estudio



En los pacientes con diagnóstico de EAP se indaga sobre los síntomas en las extremidades inferiores. Como lo muestra la Figura 2, el 86,6% de los pacientes tenían claudicación intermitente, en el 53,3% como único síntoma y asociado a síntomas atípicos de las extremidades el 33,3%. Igualmente, 6,7% presentaban síntomas atípicos y 6,7% eran asintomáticos.

Figura 2.Síntomas de la enfermedad arterial periférica en la población del estudio

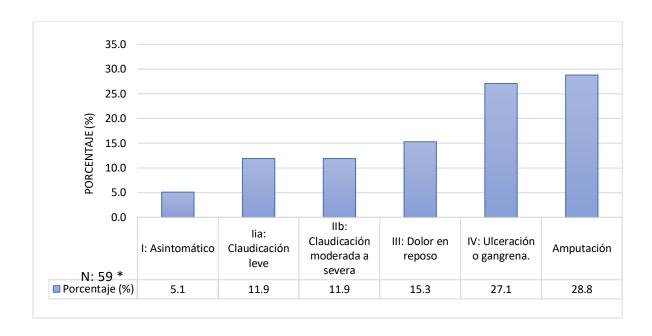


Nota: Para el anterior análisis se excluyeron 17 pacientes que tenían amputación de extremidades y en los que no se podía indagar sobre síntomas en las extremidades.

Para establecer la severidad de la EAP, se utilizó la clasificación de Fontaine (Anexo B) y la historia de amputación; en nuestra población de estudio, el 28,8% de los pacientes tenían historia de amputación y el 27,1% un Fontaine de IV es decir con ulceración y gangrena en las extremidades. El 15% de los pacientes presentaban dolor isquémico en reposo, 11,9% claudicación intermitente moderada a severa, 11,9% claudicación leve y 5% eran pacientes asintomáticos (Figura 3).

Figura 3.

Severidad de la enfermedad erterial periférica según la clasificación Fontaine y la amputación



Nota: Para este análisis se excluyeron 3 pacientes que solo presentaban síntomas atípicos y por lo tanto no se podía aplicar la clasificación en mención.

Descripción general de los pacientes con EAP. Respecto a las características sociodemográficas de los pacientes con EAP, el 62,9% eran hombres, con un promedio de edad de 72,7 años, el 80% de procedencia urbana, y con un promedio de tiempo de evolución de la diabetes de 22,8 años (Tabla 4).

En cuanto a los antecedentes patológicos, el 88,7% presentaban HTA, el 70.9% dislipidemia y 25,4% cardiopatía isquémica. Otras comorbilidades con prevalencias menores del 20% fueron enfermedad cerebrovascular y fibrilación (19,2%, 16,1% respectivamente).

El 53,1% de los pacientes tenían ERC, con un promedio de TFG de 60,3 ml/min/m²; de estos, el 24,1% estaban en ERC estadio 3 a y b, el 8% en estadio 4, 8% en estadio 5 y el 11,2% en ERC en hemodiálisis (Ver Tabla 5).

Finalmente se examinaron los factores de riesgo cardiovascular en esta población, obteniendo como resultado que el 87% presentaban sedentarismo, 45,5% tabaquismo abandonado (extabaquismo), 4,8% tabaquismo activo yel 62,3% tenían un índice tabáquico nulo. En cuanto a la clasificación de obesidad,el 35,4% se encontraban en sobrepeso, 14,5% en obesidad grado 1, menos del 10% en obesidad grado 2 y 3, y el 38,7% tenía un índice de masa corporal normal (Ver tabla 6).

Análisis Bivariado

Se realizó un análisis bivariado utilizando la variable desenlace diagnóstico de EAP y las diferentes características sociodemográficas, medidas antropométricas y antecedentes patológicos, farmacológicos, los factores de riesgo cardiovascular, los parámetros de laboratorio y las metas de control según los parámetros de las guías de práctica clínica.

Analizando las características sociodemográficas, se estableció que los pacientes con EAP tenían un promedio de edad de 72,7 años en comparación con 60,1 años del grupo sin EAP (OR: 1,09; IC 95%, 1,06-1,13; P<0,0001).

El promedio del tiempo de evolución de la DM2 en los pacientes con EAP fue de 22,8 años *vs.* 11,4 años en el grupo comparador (OR: 1,10, IC 95%,1,07-1,14;P<0,0001). Para las demás variables evaluadas (sexo, procedencia y nivel de escolaridad) no hubo diferencias, como se presenta a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4.

Características sociodemográficas de los pacientes según el diagnóstico de EAP.

Característica. n= 202	Paciente con EAP n= 62 (30,7%)	Pacientes sin EAP <i>n</i> = 140 (69,3%)	OR (IC 95%)	Valor de p
Sexo masculino	39 (62,9)	73 (52,1)	Ref	
Sexo femenino	23 (37,1)	67 (47,8)	0,64 (0,34-1,18)	0,170
Edad*	72,7 ± 9,1	61,0 ± 13,0	1,09 (1,06-1,13)	<0,0001
Procedencia				
- Urbana	50 (80,6)	126 (90)	Ref	0,073
- Rural	12 (19,3)	14 (10)	0,46 (0,20-1,06)	
Nivel de estudios:				
- Sin estudio	17 (27,4)	18 (12,8)	Ref	
- Primaria	25 (40,3)	54 (38,5)	0,49 (0,21-1,10)	0,086
- Secundaria	12 (19,3)	55 (39,2)	0,23 (0,09-1,12)	0,092
- Tecnologías	4 (6,4)	7 (5,0)	0,60 (0,14-2,44)	0,481
- Universitarios	3 (4,8)	4 (2,8)	0,79 (0,15-4,08)	0,783
- Postgrado	1 (1,6)	2 (1,4)	0,52 (0,43-6,38)	0,617
Tiempo de evolución de la DM2*	22,8 ± 10,5	11,4 ± 9,8	1,10 (1,07-1,14)	<0,0001

Nota: * Promedio (Desviación estándar), ** Mediana (Rango intercuartil), Ref (Comparador)

En relación a los antecedentes patológicos, en el grupo de pacientes con EAP, el 88,7% tenían HTA en comparación con el 66,4% en el grupo sin EAP (OR, 3,97; IC 95%, 1,67-6,3; P=0,002). La cardiopatía isquémica se documentó en el 25,4% vs. el 13,5% en el grupo comparador (OR, 3,50; IC 95%, 1,72-5,12; P=0.001), la enfermedad cerebrovascular en el 19,3% y 5,0% (OR, 4,56; IC 95%, 1,69-10,23; P=0,003), la fibrilación auricular en el 16,1 % y 2,1% (OR, 8,78; IC 95% 2,32-11.17; P=0,001) y la dislipidemia 70,9% y 61,4% (OR, 1,53; IC 95%, 0,80-2,92; P=0,193) respectivamente (Tabla 5).

En cuanto a la ERC, los paciente con EAP tienen una tasa de filtración glomerular promedio de 60,3 ml/min/1,7m² ± 28 en comparación con 80,3 ml/min/1,7m² ± 25,5 en los pacientes sin EAP (OR: 1,97; IC 95%, 1,96-1,98; P=<0.0001).

El 11,2% de los pacientes con EAP tienen ERC en hemodiálisis en comparación con el 3,5% en pacientes sin EAP (OR, 3,43; IC 95%, 1,04-11,2; P=0,049). La distribución de los diferentes estadios de la ERC, así como sus medidas de asociación se presentan en la tabla 5.

Tabla 5.Antecedentes patológicos de los pacientes con y sin EAP.

Característican= 202		Paciente	Pacientes	OR	Valor de	
		con EAP	sin EAP	(IC 95%)	р	
		n=62	n=140			
		(30,7%)	(69,3%)			
Hipertensión arterial	Si	55 (88,7)	93 (66,4)	3,97 (1,67-6,3)	0,002	
Tilperterision arterial	No	7 (11,2)	47 (33,5)	Ref		
Dislipidemia	Si	44 (70,9)	86 (61,4)	1,53 (0,80-2,92)	0,193	
Distiplication	No	18 (29,0)	54 (38,5)	Ref	0,100	
Cardiopatía	Si	22 (25,4)	19 (13,5)	3,50 (1,72-5,12)	0,001	
isquémica	No	40 (64,5)	121 (86,4)	Ref		
Enfermedad	Si	12 (19,3)	7 (5,0)	4,56 (1,69-10,23)	0,003	
cerebrovascular	No	50 (80,6)	133 (95,0)	Ref	0,000	
Fibrilación auricular	Si	10 (16,1)	3 (2,1)	8,78 (2,32-11.17)	0,001	
	No	52 (83,8)	137 (97,8)	Ref	0,001	
Tasa de filtración glomerular *		60,3 ± 28	80,3 ± 25,5	1,97 (1,96-1,98)	<0,0001	
Enfermedad renal crón	ica					
- Estadio 3a		7 (11,2)	13 (9,2)	5,20 (1,49-18,08)		
- Estadio 3b		8 (12,9)	7 (5,0)	11,04 (2.95-41,24)	.0.0004	
- Estadio 4		5 (8,0)	5 (3,5)	9,66 (2,16-43,22)	<0,0001	

- Estadio 5		5 (8,0)	2 (1,4)	24,16 (3,82-	
				152,57)	
Enfermedad renal	Si	7 (11,2)	5 (3,5)	3,43 (1,04-11,2)	
crónica en	No	55 (88,7)	135 (96,4)	Ref	0,049
hemodiálisis					

Nota: * Promedio (Desviación estándar), ** Mediana (Rango intercuartil), Ref (Comparador).

Analizando los factores de riesgo cardiovascular, se encontró que en el grupo de EAP, el 87,1% de los pacientes tienen sedentarismo *vs.* 71,4% en el grupo comparador (OR, 2,69; IC 25%, 1,17-6,18; P=0,019). Así mismo, en el grupo de EAP, el 45,1% de los pacientes tienen historia de tabaquismo actualmente abandonado en comparación con el 20,7% en el grupo de los pacientes sin EAP (OR, 3,15; IC 95%,1,65-6,01; P<0,001) (Ver tabla 6).

Las demás variables evaluadas en las que no se logró establecer una asociación estadísticamente significativa hacen parte de las expresadas en la tabla 6.

Tabla 6.Factores de riesgo cardiovascular y medidas antropométricas.

Característican= 202		Paciente con EAP n=62	Pacientes sin EAP n=140	OR (IC 95%)	Valor de p
		(30,7%)	(69,3%)		
Sedentarismo	Si	54 (87,1)	100 (71,4)	2,69 (1,17-6,18)	0,019
	No	8 (12,9)	40 (28,5)	Ref	
Tabaquismo	Si	3 (4,8)	3 (2,1)	2,32 (0,45-11,8)	0,311
activo	No	59 (95,1)	137 (97,8)	Ref	
Tabaquismo	Si	28 (45,1)	29 (20,7)	3,15 (1,65-6,01)	<0,0001
abandonado No		34 (54,8)	111 (79,2)	Ref	\0,000 <i>1</i>
Indice tabáquico	*				

- Nulo	38 (62,3)	126 (90)	Ref	
- Moderado	10 (16,3)	10 (7,1)	3,31 (1,28-8,5)	0,013
- Intenso	9 (14,7)	0 (0)		
- Alto	4 (6,5)	4 (2,8)	3,31 (0,79-13,8)	0,101
Índice de masa corporal				
- Bajo: < 18.5	2 (3,2)	1 (0,7)	0,33 (0,02-3,88)	0,381
- Normal: 18.5 - 24.9	24 (38,7)	36 (25,7)	Ref	
- Sobrepeso: 25-29.9	22 (35,4)	45 (32,1)	0,24 (0,21-2,84)	0,261
- Obesidad G I: 30-34,9	9 (14,5)	44 (31,4)	0,10 (0,08-1,25)	0,074
- Obesidad G II: 35 – 39),5 1 (1,6)	11 (7,8)	0,04 (0,19-1,06)	0,055
- Obesidad GIII: >40	4 (6,4)	3 (2,1)	0,66 (0,03-11,2)	0,77

Nota: * Promedio (Desviación estándar), ** Mediana (Rango intercuartil), Ref (Comparador)

A su vez, se realizó un análisis sobre variables de laboratorio incluidas en el programa de riesgo cardiovascular de los pacientes con DM2.

Los paciente con EAP tenían una mediana de colesterol total de 179,6 mg/dL(142-232) en comparación con 141 mg/dL (117-193,2) de los pacientes sin EAP (OR, 1,05; IC 95%, 1,01-1,90; P=0,007). Así mismo se encontró que la mediana de colesterol LDL fue de 98,8 mg/dL en pacientes con EAP vs. 75,4 mg/dL en el grupo comparador (OR, 1,03; IC 95%,1,01-1,89); P=0,048 y una mediana de triglicéridos de 170,4 mg/dL y 138 mg/dL respectivamente (OR, 1,03; IC 95%, 1,02-1.99; P=0,025), como se observa en la Tabla 7.

En relación con los parámetros de función renal, se encontró que los pacientes con EAP tenían una mediana de creatinina sérica de 1,02 mg/dL en comparación con 0,88 mg/dL en los pacientes sin EAP (OR: 1,45, IC 95%, 1,09-1,92, P=0,010). Así mismo, al revisar la distribución de los valores de microalbuminuria según su clasificación, se observó que los pacientes con albuminuria A2 (entre 30 y 300 mg/gr) tenían un media de 22 mg/gr en comparación con 16 mg/gr en

pacientes sin EAP (OR, 6,74; IC 95%,3,03-14,96, P<0,0001) y albuminuria A3 (>300 mg/gr) de 12 mg/gr y 10 mg/gr (OR, 5,88; IC 95%, 2,25-15,39; P<0,0001) respectivamente (Tabla 7).

Las demás variables analizadas en las que no se pudo establecer asociación estadísticamente significativa se presentan en la tabla 7.

Tabla 7.Variables de laboratorio según el diagnóstico de EAP.

Característica. N=	Paciente con	Pacientes sin	OR	Valor
202	EAP n=62	EAP n=140	(IC 95%)	de p
	n (30,7%)	(69,3%)		
Hemoglobina				
glicosilada (%) **	7,4 (6,5-8,6)	7,1 (6,4-8,25)	1,06 (0,90-1,21)	0,430
Perfil lipídico				
(mg/dL) **				
- Colesterol total	179,6 (142-232)	141 (117-193,2)	1,05 (1,01-1,90)	0,007
- LDL	98,8 (67,5-141)	75,4 (49,8-115)	1,03 (1,01-1,89)	0,048
- HDL	40,1 (33,7-45,5)	39,45 (31-48,1)	0,99 (0,96-1,01)	0,566
- Triglicéridos	170,4 (116-249)	138 (107,3-226)	1,03 (1,02-1.99)	0,025
Creatinina (mg/dL)				
**	1,02 (0,9-1,24)	0,88 (0,73-1,08)	1,45 (1,09-1,92)	0,010
Valor de				
microalbuminuria	540,2 ± 1698	238,9 ± 977	1,00 (0,99-1,00)	0,131
(mg/gr) *				
Clasificación de				
microalbuminuria				
(mg/gr)				

-	A1: <30	21 (16,94)	103 (83)	Ref	
-	A2: 30 - 300	22 (57,8)	16 (42,1)	6,74 (3,03-14,96)	<0,0001
-	A3: >300	12 (54,5)	10 (45,4)	5,88 (2,25-15,39)	

Nota: * Promedio (Desviación estándar), ** Mediana (Rango intercuartil), Ref (Comparador)

Se realizó un análisis entre los grupos para evaluar las diferencias en cuanto al manejo farmacológico de la DM2 en pacientes con y sin EAP.

Se estableció un mayor uso de antidiabéticos orales en el grupo sin EAP (85,7% vs. 62,9%, p=0,001) basados en la prescripción de metformina (77,8% vs. 50%, p<0,0001) y no así para DDP4, iSGLT2 y otros antidiabéticos orales en donde no se hallaron diferencias significativas. En contraste, en el grupo de pacientes con DM2 y EAP hay mayor prescripción de insulinas (75,8% vs. 34,2%, p<0,0001), ASA (64,5% vs. 27,1%, p<0,0001), Clopidogrel (14,5% vs. 3,5%, p=0,012), estatinas (83,8% vs. 50,7%, p<0,0001) y anticoagulantes (20,9 % vs. 7,8%, p=0,016) (Tabla 8).

Tabla 8.

Manejo farmacológico según el diagnóstico de EAP

Característica n= 202		Paciente con	Pacientes sin	Valor de
		EAP n= 62	EAP n=140	р
		(30,7%)	(69,3%)	
Antidiabéticos orales	Si	39 (62,9)	120 (85,7)	0,001
Artifulabelicos orales	No	23 (37,1)	20 (14,2)	0,001
Metformina	Si	31 (50)	109 (77,8)	<0,0001
	No	31 (50)	31 (22,1)	10,0001
DPP4	Si	22 (35,4)	59 (42,1)	0,437
	No	40 (64,5)	81 (57,8)	3, 101

iSGLT2	Si	11 (17,7)	33 (23,5)	0,460
	No	51 (82,2)	107 (76,4)	0,400
GLP1	Si	3 (4,8)	1 (0,7)	0,087
	No	59 (95,1)	139 (99,2)	0,007
Insulinas	Si	47 (75,8)	48 (34,2)	<0,0001
	No	14 (24,1)	92 (65,7)	10,0007
ASA	Si	40 (64,5)	38 (27,1)	<0,0001
	No	22 (35,4)	102 (72,8)	10,0007
Clopidogrel	Si	9 (14,5)	5 (3,5)	0,012
	No	53 (85,4)	135 (96,4)	0,072
Estatinas	Si	52 (83,8)	71 (50,7)	<0,0001
	No	10 (16,1)	69 (49,2)	10,0001
Anticoagulantes	Si	13 (20,9)	11 (7,8)	0,016
	No	49 (79,0)	129 (92,1)	3,576

Finalmente, teniendo en cuenta las recomendaciones de las guías internacionales de práctica clínica, se establecieron las diferencias en cuanto al control glicémico, metas de LDL y uso de antiagregación, estatinas y cilostazol en los pacientes del estudio.

En pacientes con EAP, el 31,1% tenían una HbA1c menor a 6,5%. En cuanto al perfil lipídico, el porcentaje de pacientes con LDL menor a 70 mg/dL fue mayor en los pacientes con EAP (44% vs. 21,2% p=0,030).

A su vez, se observó que hay mayor prescripción de antiagregantes en los pacientes con EAP (67,7 % vs. 27,8% p<0,0001), la mayoría de los pacientes consumen ASA y en menor porcentaje Clopidogrel (64,5% vs. 14,5%).

Hay mayor uso de cilostazol en el grupo de EAP, sin embargo su prescripción está presente en un pequeño porcentaje de pacientes (6,4%) (Tabla 9).

Tabla 9.

Metas de tratamiento en pacientes con EAP.

Característica. N= 202	Paciente	Pacientes	Valor de	
		con EAP	sin EAP	р
		n=62)	n=140)	
		(30,7%)	(69,3%)	
Hemoglobina glicosilada (<6,5%)	Si	19 (31,1)	63 (45,3)	0,063
	No	42 (68,8)	76 (54,6)	0,000
Perfil lipídico	Si	26 (44,0)	37 (21,2)	0,030
- LDL (<70)	No	33 (55,9)	99 (72,7)	0,030
Antiagregración	Si	42 (67,7)	39 (27,8)	<0,0001
	No	20 (32,2)	101 (72,1)	10,0007
Estatinas de alta intensidad	Si	46 (74,1)	62 (44,2)	<0,0001
	No	16 (25,8)	78 (55,7)	10,0007
Cilostazol	Si	4 (6,4)	1 (0,7)	0,032
	No	58 (93,5)	139 (99,2)	0,002

Discusión

En el presente estudio, basados en los antecedentes personales de amputación y revascularización de extremidades por EAP, Doppler arterial y medición de ITB, se estableció una prevalencia de EAP en pacientes diabéticos en la clínica FOSCAL de 30,6%.

La prevalencia de EAP varía según la definición y la población estudiada, es así que en estudios comunitarios oscila entre el 4,3% y el 9,0% en la población general, en contraste con estudios intrahospitalarios en donde la EAP es de dos a siete veces más prevalente en personas con diabetes con tasas entre el 9% y el 55% (34).

Adicionalmente, en una reciente revisión sistemática, en la que examinaron la interrelación de la DM2 con la EAP, Stoberock K y cols (2020), informaron que la EAP osciló entre el 20% y el 50% en las personas con diabetes (35). Por consiguiente, la prevalencia estimada en nuestro estudio está en la media reportada.

Esta alta prevalencia, está atribuida a las características de la población estudiada: pacientes diabéticos en el ámbito hospitalario, con una edad promedio de 64,6 años, un tiempo largo promedio de evolución de la DM2 (14,9 años) y con alta comorbilidad (principalmente sedentarismo, HTA, dislipidemia, ERC, obesidad, ECV, IAM); adicionalmente por que la institución clínica FOSCAL es un centro de remisión para manejo endovascular y de complicaciones de la EAP.

Hay pocos datos en relación con el tema en nuestro país, hallando que la información disponible principalmente se ha derivado en entornos ambulatorios. En 2018 un estudio de corte transversal con más de 10.000 pacientes mayores de 40 años en el Cauca determinó una prevalencia de 4,4%, llegando a aumentar hasta un 31% en pacientes con historia de IAM y 8,1% en pacientes con historia de ACV (15). Adicionalmente, un estudio observacional de 2016, encontró una prevalencia 0,2%, sin embargo se consideró un subregistro ante la baja sospecha clínica que se tiene de EAP especialmente en pacientes asintomáticos (16).

Ante la alta prevalencia de EAP en nuestra población, y teniendo en cuenta que su asociación con DM2 genera un alto riesgo de complicaciones cardiovasculares, así como eventos isquémicos en las extremidades y deterioro de la calidad de vida, es importante establecer las características clínicas de esta población y los factores asociados al desarrollo de EAP.

En las variables sociodemográficas, la edad es considerada el principal factor de riesgo no modificable para el desarrollo de EAP ya que su prevalencia e incidencia aumenta con la edad (36). Montero-Monterroso y cols., encontraron a la edad como el factor más importante para la aparición de EAP (OR, 1,07; IC del 95%, 1,02-1,12), dicho estudio tuvo una mediana de edad de 65,3 años y una prevalencia EAP del 18,6% (33). Así mismo en nuestro estudio, los pacientes con EAP tienen un promedio de edad mayor (72,7 vs. 60,1), y también encontramos que la edad aumenta la probabilidad de desarrollar EAP (OR, 1,09; IC 95%, 1,06-1.13 P<0.0001). Sin embargo, a diferencia del estudio de Montero-Monterroso, en nuestros resultados se tiene una mayor prevalencia de EAP lo que puede ser explicado por el mayor promedio de edad de nuestros pacientes.

El tiempo de evolución de la DM2 es un factor asociado conocido, en nuestro estudio los pacientes con EAP tienen en promedio de 10 años más desde el diagnóstico de DM2 en comparación con aquellos sin EAP; además se pudo establecer que por cada año de evolución de la DM2, aumenta en 10% la probabilidad de desarrollar el evento (OR, 1,10, IC 95%, 1,07-1,14; P<0,0001).

Estos resultados se correlacionan con múltiples estudios como es el caso de Mostaza y cols., quienes obtuvieron un incremento del 31% en la prevalencia de ITB bajo por cada 5 años más de edad y el riesgo de presentarlo era un 76% mayor cuando la duración de la DM2 excede los 10 años (37). Así mismo en el estudio UKPDS 59, una cohorte del estudio UKPDS, al aumento de cada año a partir del diagnóstico de DM2 (OR 1,1, IC 95%: 1,05-1,15) fue un factor de riesgo para desarrollar EAP (30).

En relación al género en nuestro estudio no hubo diferencias significativas entre los dos grupos, al revisar los subgrupos podemos encontrar una tendencia a mayor frecuencia de EAP en los hombres que en las mujeres, incluso en este último grupo solo se documentó EAP en el 37%. Esta falta de asociación es explicada por una discrepancia en cuanto al género, como se ha evidenciado en múltiples estudios, ya que para algunos autores no se han encontrado diferencias (30), mientras que para otros autores es más frecuente en mujeres (38) y en otros significativamente más frecuentes en el sexo masculino (39).

En nuestros resultados no se encontró asociación respecto al nivel de escolaridad, sin embargo hay que mencionar que en estudios como el de Song P y cols., que recopiló datos mundiales incluidos registros colombianos, se reportó una mayor prevalencia de EAP en países de ingresos medios y bajos y con menor grado de escolaridad (6).

En relación con las comorbilidades, se evaluaron las patologías que tradicionalmente se han identificado como factores de riesgo para el desarrollo de la EAP. En nuestro estudio, se identificó que la HTA es un factor asociado a la EAP, generando 3,97 veces de probabilidad de desallorarla (OR, 3,97; IC 95%, 1,67-6,3; P=0,002). Datos que confirman la fuerte relación que se había identificado en estudios como el de Peige Song y cols. en donde los pacientes con HTA tenían 1,5 veces más riesgo de desarrollar EAP (6).

Así mismo, nosotros encontramos asociación de la cardiopatía isquémica (OR, 3,50; IC 95%, 1,72-5,12; P=,.001) y la enfermedad cerebrovascular (OR, 4,56; IC 95%, 1,69-10,23; P=0,003) con la EAP. Lo anterior es esperable dado que dichas patologías son un espectro de la enfermedad aterosclerótica sistémica. Estos resultados son similares a los del estudio, UKPDS 59, que mostró un riesgo de 3 veces de desarrollo de EAP en paciente con historia de enfermedad cardiovascular previa (OR 3,00, IC 95%: 1,30-6,7) (30).

Por el contrario, si bien la dislipidemia se ha reconocido como un factor de riesgo significativo en estudios como el de Peige Song y cols., entre otros, en nuestro estudio no se encontró una

asociación significativa. Aunque resultados similares se han evidenciado en múltiples estudios como el de J.L. Montero-Monterroso y cols. Lo anterior está en probable relación con la alta prevalencia de dislipidemia en los pacientes diabéticos y que resultó similar en los dos grupos de pacientes (70 vs. 61%).

En cuanto a la ERC, en nuestro estudio se estableció que los pacientes con EAP tienen en promedio una tasa de filtración glomerular menor (60,3 vs. 80,3 ml/min/m²), y que esta tasa de filtración se asocia con una probabilidad de desarrollar EAP de hasta 1,97 veces (OR: 1,97; IC 95%, 1,96-1,98; P=<0,0001). El hallazgo de dicha asociación se ve reflejada en todos los estadios de la ERC, en cada uno de los cuales se encontró una asociación con la EAP estadísticamente significativa (P<0,0001). La ERC en hemodiálisis también se asoció con la EAP, con una probabilidad de 3,43 veces de desarrollarla en comparación con los pacientes sin ERC (OR, 3,43; IC 95%, 1,04-11,2; P=0,049). Adicionalmente, la mediana del valor de creatinina sérica también muestra una asociación, con una probabilidad de desarrollar EAP de 1,45 veces por cada mg/dl de aumento respecto al valor basal (OR: 1,45, IC 95%, 1,09-1,92, P=0,010). Todo lo anterior nos hace inferir que la ERC es un factor asociado para desarrollar EAP, resultados similares a los hallazgos de Suominen V y cols (2008), que reportaron una fuerte asociación de la ERC con la EAP de hasta 10 veces (40).

Ahora veamos, en relación a la albuminuria, que es un marcador de la nefropatía diabética, se estableció que hay una asociación estadísticamente significativa de la albuminuria A2 y A3 con el desarrollo de la EAP; lo cual tiene una relevancia clínica significativa, debido a que podemos inferir la asociación de la nefropatía diabética con la EAP. Además pudimos observar que por cada mg/gr de albuminuria A2 que aumenta, hay 6,7 veces de probabilidad de presentar EAP en comparación con pacientes sin albuminuria (OR, 6,74; IC 95%,3,03-14,96, P<0,0001) y por cada mg/gr de albuminuria A3 hay 5,88 veces de probabilidad de EAP en relación al mismo grupo

comparador (OR, 5,88; IC 95%, 2,25-15,39; P<0,0001). No hubo asociación entre los valores absolutos de albuminuria (mg) y la EAP.

En este aspecto, nuestros hallazgos son similares a los de Andrew D Althouse y cols., en la cohorte del estudio *BARI 2D*, en la cual la relación albúmina / creatinina (mg/gr) se asoció con un riesgo aumentado de EAP (OR 1,12, IC 95%: 1,05-1,19) (32). E igualmente con Kamel Mohammedi y cols., en la cohorte del estudio *ADVANCE*, quienes reportaron que la microalbuminuria se asoció con 2 veces de riesgo de desarrollar EAP (OR 1,91 IC 95%: 1.38–2.64) (31). Estos resultados de nuestro estudio son relevantes, debido a que hay discrepancia en si la nefropatía diabética se asocia con la EAP, por hallazgos de grandes cohortes como la del estudio *UKPDS* en donde no se encontró dicha asociación (30).

Por último, en cuanto a las comorbilidades, identificamos que hay una mayor proporción de pacientes con fibrilación auricular (FA) en el grupo de EAP y una mayor probabilidad de desarrollarla (OR, 8,78; IC 95%, 2,32-11.17; P=0,001). Este factor asociado no se ha documentado en estudios previos; si bien la cardioembolia está más asociada con eventos trombóticos agudos en pacientes con isquemia crítica de las extremidades, no hace parte de la fisiopatología de la EAP. Adicionalmente cabe mencionar que todos los pacientes con diagnóstico de FA se encontraban con anticoagulación lo que disminuye el riesgo de cardioembolia.

De igual modo en la evaluación de los factores de riesgo cardiovascular; el tabaquismo es uno de los factores de riesgo que más fuertemente se han asociado al desarrollo de EAP. Es así que Peige Song y cols., documentaron un riesgo aumentado de 2,82 veces, la cohorte del UKPDS (de casi 3 veces), en la cohorte BARI 2D (de 2 veces) y en el estudio de Suominen V (hasta 5 veces) (40). En nuestros hallazgos se observó que en los pacientes con EAP hay una mayor historia de tabaquismo abandonado o pacientes exfumadores; y que los pacientes con

tabaquismo abandonado tienen 3,15 veces de probabilidad de padecer de EAP en comparación con los no fumadores (OR, 3,15; IC 95%,1,65-6,01; P<0,001).

En nuestros datos no pudimos establecer diferencias significativas en cuanto al tabaquismo activo, sin embargo cabe mencionar que esta variable tuvo una muy baja prevalencia en nuestra población. Tampoco obtuvimos asociaciones estadísticamente significativas en cuanto al índice tabáquico.

A su vez, en nuestra población el sedentarismo fue significativamente mayor en la población con EAP, y se asoció con una probabilidad de 2,69 veces mayor de presentar EAP en comparación con los pacientes sin historia de sedentarismo.

Prosiguiendo con nuestros resultados, el análisis de las variables de laboratorio que se realizan en nuestros programas de promoción y prevención para evaluar las metas de control metabólico en los pacientes con DM2, estableció una asociación del colesterol total, LDL y triglicéridos con la EAP, encontrando un mayor valor de la mediana de dichos parámetros en el grupo de EAP. En cuanto al colesterol total se asoció con una probabilidad de 5% de desarrollar EAP por cada aumento de un mg/dL del valor de colesterol basal (OR, 1,05; IC 95%, 1,01-1,90; P=0,007). Adicionalmente, en cuanto al valor del LDL y triglicéridos, por cada aumento de un mg/dL del valor basal, aumenta la probabilidad de desarrollar EAP en el 3% (OR, 1,03; IC 95%, 1,01-1,89y OR, 1,03; IC 95%, 1,02-1,99; P=0,025, respectivamente).

Estos datos contrastan con los resultados expuestos previamente, en donde no hubo asociación en nuestro estudio de la dislipidemia con la EAP. Podemos inferir con estos datos, que en nuestra población los pacientes con EAP tienen un peor control en metas de perfil lipídico. No obstante, nuestros hallazgos son similares a los de Cardoso CRL y cols (2021), en una cohorte de DM2 de Río de Janeiro, en donde unos de los principales factores de riesgo para EAP era el valor medio de LDL, y por cada aumento de 10 mg/dL generaba 1,15 veces más riesgo (OR 1,15 IC: 1,02 – 1,29) (41).

Finalmente, en el grupo de comorbilidades, en nuestro estudio no hubo diferencias significativas con el promedio de HbA1c ni de colesterol HDL, datos que si se han asociado fuertemente con la EAP en grandes cohortes como la del estudio *UKPDS* (30) y la de Peige Song y cols.(6).

En otro aspecto, basados en las recomendaciones de las guías de práctica clínica internacionales (19,20), realizamos un análisis sobre la adherencia a las recomendaciones que han mostrado un impacto tanto en mortalidad como en diferentes desenlaces en relación a la EAP.

En primer lugar, teniendo en cuenta que la DM2 es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la EAP, la AHA reconoce que un adecuado control glicémico es beneficioso en esta población (19). Estudios como el *Strong Heart Study,* demostró que una HbA1c menor a 6,5% reduce el riesgo de amputación mayor y complicaciones de las extremidades en pacientes con EAP (41). En este sentido, en nuestros resultados sólo el 31% de los pacientes con EAP tienen esta meta. Es importante mencionar el objetivo de HbA1c debe individualizarse y tener en cuenta no solo la prevención y el retraso de las complicaciones microvasculares (manejo glucémico intensivo) sino el riesgo de hipoglucemia e incluso mortalidad con metas HbA1c más bajas.

En segundo lugar, en cuanto al control reducción del colesterol, la evidencia indica que reducir el LDL mejora los resultados cardiovasculares y los eventos en las extremidades en pacientes con EAP; la AHA recomienda entonces que para los pacientes con EAP la meta LDL es menor a 70 mg/dL y deben recibir una estatina de alta intensidad. Como se mencionó previamente, en nuestra población estudio, los pacientes con EAP tuvieron en promedio mayores valores de LDL (189,1 ± 61,2) y solo el 44% de los pacientes con EAP tienen una LDL menor a 70 mg/dL. El uso de estatinas de alta potencia en dicha población es del 74,1% sin lograr las metas mencionadas, y ningún paciente tiene prescripción de otros fármacos como ezetimiba y/o evolucumab, medicamentos recomendados por la AHA para alcanzar el control lipídico.

Otra de las indicaciones hace referencia al uso de antiagregación con ASA o Clopidogrel, recomendado por la AHA en pacientes con EAP sintomática, debido a que se ha demostrado reducen el riesgo de eventos cardiovasculares graves y progresión de la EAP (23). Es más discutido el impacto en EAP asintomática por resultados discordantes en diferentes estudios. En nuestro estudio el 96% de los pacientes con EAP tenían síntomas en diferentes grados de presentación y severidad. Se estableció que solo el 67,7 % de los pacientes se encontraban en manejo con antiagregación, siendo más frecuente el uso de ASA (64,5%). Una minoría se encontraba en manejo con Clopidogrel, sin embargo, en ningún caso la indicación era la EAP.

Más recientemente se ha demostrado el papel de la anticoagulación en la patogenia de la EAP y estudios como el ensayo COMPASS demostró que dosis bajas de rivaroxabán asociado a ASA reduce significativamente el riesgo de complicaciones en las extremidades inferiores (26); sin embargo, en nuestra población a pesar de la severidad de la presentación de la EAP, ningún paciente tenía esta terapia. Lo anterior en probable relación con la reciente aprobación de esta terapia en nuestro país, no obstante, debe ser una estrategia para adoptar en el futuro ya que su eficacia se puede comparar con el beneficio de las estatinas.

Por último, las guías de la ACC / AHA incluyen una recomendación de clase IA de Cilostazol en el tratamiento de la claudicación sintomática por su efecto vasodilatador, no hay impacto demostrado en otros desenlaces (23). A pesar que la claudicación intermitente está presente en la mayoría de nuestros pacientes con EAP (86,6%), y los estadios III y IV de la escala de Fontaine son los más frecuentes, sólo el 6,4% de los pacientes reciben dicho medicamento. Cabe mencionar que este fármaco está relacionado con múltiples eventos adversos, e incluso con aumento de la mortalidad en pacientes con falla cardiaca lo que podría limitar su uso.

Conclusiones

- En los pacientes con DM2 de la Clínica FOSCAL hay una alta prevalencia de EAP (30,6%). Lo anterior se encuentra en la media reportada de estudios internacionales en el ámbito intrahospitalario y de consulta externa, además por ser la clínica FOSCAL un centro de referencia para manejo endovascular y de complicaciones de la EAP.
- Factores sociodemográficos como la edad y el tiempo de evolución de la DM 2, comorbilidades como la HTA, la cardiopatía isquémica, ECV, la ERC, la ERC en hemodiálisis, la FA, y factores de riesgo cardiovascular como el tabaquismo abandonado y el sedentarismo, están asociadas a mayor probabilidad de presentar EAP en los pacientes con DM2 en nuestra población. Se deben aumentar los esfuerzos en dicha población para el diagnóstico de EAP, así como el control de cada uno de los factores mencionados, para minimizar el impacto negativo de la EAP en las extremidades inferiores, funcionalidad y morbimortalidad cardiovascular.
- Diferentes parámetros de laboratorio en nuestra población se asociaron con el desarrollo de EAP a saber: microalbuminuria A2 y A3, colesterol total, LDL, triglicéridos. Por lo anterior, dichos paraclínicos deben hacer parte de la evaluación periódica en los programas de riesgo cardiovascular. Si bien en otros marcadores serológicos como la HbA1c, perfil lipídico completo no se encontró una asociación en nuestro estudio, deben también ser evaluadas y optimizadas dado el impacto significativo de las mismas en el desarrollo y evolución de la EAP.
- A pesar de la alta prevalencia de EAP en nuestra población, y de que se presenta más frecuentemente en sus formas más severas (Fontaine III, IV y amputaciones), hay poca adherencia a las metas del control indicadas por las recomendaciones internacionales (LDL, antiagregación, estatinas dealta intensidad, bajas dosis de anticoagulación asociado a ASA, Cilostazol). Por lo anterior, se debe promover el conocimiento del

- impacto de estas estrategias en la EAP, incentivar el conocimiento de guías de práctica clínica y su adecuada aplicación.
- Se debe promover más estudios en relación a la EAP en nuestra población, con un mayor número de pacientes que nos ayude a mejorar la precisión de nuestros resultados y el poder estadístico de los mismos, con el objetivo de conocer nuestra población problema y hacer una mejor gestión de riesgo en dicha población.

Referencias bibliográficas

- 1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Eighth Edition 2017 [Internet]. [Consultado 3 Julio 2020]. Disponible en: https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html
- 2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract. 2019;157:107843.
- 3. Alvernia MJ, García M, CamachoPA, Uribe S, Pérez M, López P. Determinantes de la prevalencia de prediabetes y diabetes mellitus tipo 2 en Colombia: estudio PURE. Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. 2019; 6(1):67-68.
- 4. A. Rawshani, A. Rawshani, S. Franzen, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;376(15):1407-1418.
- 5. M.H. Criqui, V. Aboyans. Epidemiology of peripheral artery disease. Circ Res, 2015; 116(9):1509-26.
- 6. Song P, Rudan D, Zhu Y, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. Lancet Glob Health. 2019;7(8): 1020–1030.
- 7. Low Wang CC, Blomster JI, Heizer G, et al. Resultados cardiovasculares y de extremidades en pacientes con diabetes y enfermedad arterial periférica: el ensayo EUCLID. J Am Coll Cardiol. 2018; 72 (25): 3274 3284

- 8. Stefanos Giannopoulos, Ehrin J. Armstrong. Diabetes mellitus: an important risk factor for peripheral vascular disease. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2020;18(3):131-137.
- 9. Shahab Hajibandeh, Shahin Hajibandeh, Sohan Shah, et al. Prognostic significance of ankle brachial pressure index: A systematic review and meta-analysis. Vascular. 2017;25(2):208-224.
- 10. Secretaría de salud de Santander, observatorio de salud pública de Santander. Factores de riesgo para enfermedades crónicas en Santander, método STEPwise [Internet]. [Consultado 3
 Jul 2020]. Disponible en:

https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/2010_STEPS_Survey_Colombia.pdf

- 11. Fondo colombiando de enfermedades de alto costo. Situación de la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus en Colombia 2018. [Internet]. [Consultado 3 Jul 2020]. Disponible en: https://cuentadealtocosto.org/site/erc/.
- 12. Nativel M, Potier L, Alexandre L, et al. Lower extremity arterial disease in patients with diabetes: a contemporary narrative review. Cardiovasc Diabetol. 2018;17:138.
- 13. Graham H. Bevan, Khendi T. White Solaru. Evidence Based Medical Management of Peripheral Artery Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020;40(3):541-553.
- 14. Fowkes FGR Rudan D Rudan I et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis.

 Lancet. 2013; 382: 1329-1340.

- 15. Lorena Urbanoa, Eliana Portilla, Wilson Muñoz, et al. Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in an adult population from Colombia. Arch Cardiol Mex. Apr-Jun 2018;88(2):107-115.
- 16. Carolina Guzmán, Juan Camilo Marulanda, John Fernando García, et al. Perfil epidemiológico de pacientes con enfermedad arterial periférica afiliados a una EPS en Colombia en el año 2016.

 2016. Disponible en: https://repository.ces.edu.co/bitstream/10946/3502/1/Perfil%20Epidemiologico%20Paciente%20 Enfermedad%20Arterial.pdf
- 17. Smriti Murali Krishna, Joseph V. Moxon, Jonathan Golledge et al. A Review of the Pathophysiology and Potential Biomarkers for Peripheral Artery Disease. Int J Mol Sci. 2015;16(5):11294–11322.
- 18. Thejasvi Thiruvoipati, Caitlin E Kielhorn, Ehrin J Armstrong. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. World J Diabetes. 2015;6(7):961–969.
- 19. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2017;135:e726–e779.
- 20. Halliday A, Bax JJ. The 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018;55(3):301–302.

- 21. Jonathon M Firnhaber, C S Powell. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2019; 15;99(6):362-369.
- 22. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Redmond N, Lin JS. Screening for peripheral artery disease using the ankle-brachial index: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. JAMA. 2018;320:184–196.
- 23. Graham H. Bevan, Khendi T. White Solaru. Evidence Based Medical Management of Peripheral Artery Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020;40(3):541-553.
- 24. Grundy, SM, Stone, NJ, Bailey, AL, Beam, C, Birtcher, KK, Blumenthal, RS, Braun, LT, de Ferranti, S, Faiella-Tommasino, J, Forman, DE, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;73:e285–e350.
- 25. Arya, S, Khakharia, A, Binney, ZO, DeMartino, RR, Brewster, LP, Goodney, PP, Wilson, PWF. Association of statin dose with amputation and survival in patients with peripheral artery disease. Circulation. 2018;137:1435–1446.
- 26. Sonia S Anand, Francois Caron, John W Eikelboom, et al. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial. J Am Coll Cardiol. 2018;71(20):2306-2315.

- 27. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;359(15I):1577–89.
- 28. Jonathon M. Firnhaber. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Diagnosis and Treatment. American Family Physician. 2019;99(6): 362-369.
- 29. Rigato M, Monami M, Fadini GP. Autologous cell therapy for peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis of randomized, nonrandomized, and noncontrolled studies. Circ Res. 2017;120(8I):1326–40.
- 30. Amanda I Adler, Richard J Stevens, Andrew Neil, et al. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2002;25(5):894-9.
- 31. Kamel Mohammedi, Mark Woodward, Yoichiro Hirakawa, et al. Microvascular and Macrovascular Disease and Risk for Major Peripheral Arterial Disease in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2016;39(10):1796-803.
- 32. Andrew D Althouse, J Dawn Abbott, Alan D Forker, et al. Risk factors for incident peripheral arterial disease in type 2 diabetes: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in type 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. Diabetes Care. 2014;37(5):1346-52.
- 33. J.L.Montero-Monterrosoa, J.A.Gascón-Jiméneza, Vargas-Rubio, et al. Prevalencia y factores asociados a la enfermedad arterial periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en Atención Primaria. Semergen.2015;41(4):183-190.

- 34. Ikem R, Ikem I, Adebayo O, Soyoye D. An assessment of peripheral vascular disease in patients with diabetic foot ulcer. Foot (Edinb) 2010;**20**:114–117.
- 35. Stoberock K, Kaschwich M, Nicolay SS, Mahmoud N, Heidemann F, Rieß HC, Debus ES, Behrendt CA. The interrelationship between diabetes mellitus and peripheral arterial disease a systematic review. Vasa. 2020:1–8
- 36. Escobar Oliva B, García Castillo O, Redondo M. Enfermedad arterial periférica. AMF 2014; 10(9): 484-493.
- 37. M. Mostaza, C. Suarez, L. Manzano, M. Cairols, F. Lopez-Fernandez, I. Aguilar, Merito Study Group, *et al.* Sub-clinical vascular disease in type 2 diabetic subjects: Relationship with chronic complications of diabetes and the presence of cardiovascular disease risk factors. Eur J Intern Med, 19 (2008), pp. 255-260.
- 38. J. Mancera Romero, F. Paniagua Gómez, I. Martos Cerezuela, A. Baca Osorio, S. Ruiz Vera, P. González Santos, *et al.* Enfermedad arterial periférica oculta en población diabética seguida en atención primaria. Clin Invest Arterioscl, 22 (2010), pp. 154-161.
- 39. I. Vicente, C. Lahoz, M. Taboada, F. Laguna, F. Garcia-Iglesias, J.M. Mostaza Prieto. Índice tobillo-brazo en pacientes con diabetes mellitus: prevalencia y factores de riesgo. Rev Clin Esp, 206 (2006), pp. 225-229.
- 40. Suominen V, Rantanen T, Venermo M, Saarinen J, Salenius J. Prevalence and risk factors of PAD among patients with elevated ABI. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2008 Jun;35(6):709-14.

- 41. Cardoso CRL, Melo JV, Santos TRM, Leite NC, Salles GF. Traditional and non-traditional risk factors for peripheral artery disease development/progression in patients with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study. Cardiovasc Diabetol. 2021 Feb 27;20(1):54.
- 42. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, Howard BV. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. Circulation. 2004 Feb 17;109(6):733-9.

Anexos

Anexo A. Operacionalización de Variables del estudio

TIPO DE VARIABLE	NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	POSIBLES VALORES
		VARIABLES	S SOCIODEMOGRÁFICAS		
Independiente	Edad	Tiempo vivido de una persona desde su nacimiento.	Años cumplidos desde la fecha de nacimiento.	Cuantitativa continua.	18 años en adelante.
Independiente	Sexo	Conjunto de rasgos fisiológicos y anatómicos que caracterizan los individuos de una especie en masculinos o femeninos.	Conjunto de seres pertenecientes a un mismo sexo, masculino o femenino.	Cualitativa nominal.	1.Masculino 2.Femenino
Independiente	Área de procedencia	Clasificación del espacio geográfico del que procede una persona.	Datos obtenidos del instrumento de recolección de datos.	Cualitativa nominal.	1.Rural 2.Urbana
Independiente	Escolaridad	Nivel educativo que esté completo al momento del estudio	Datos obtenidos del instrumento de recolección de datos	Cualitativa nominal.	1.No estudio 2.Primaria 3.Secundaria 4.Tecnología 5.Universitario 6. Posgrado
		VARIABLE PARA C	ALCULAR PREVALENCIA DE E	AP	
Dependiente	Diagnóstico de EAP por Índice tobillo brazo.	Es una prueba no invasiva, reproducible y validada para el diagnóstico de PAD.	Se obtiene dividiendo la mayor presión arterial sistólica tobillos (dorsal del pie y arterias tibiales posteriores) en posición supina, sobre la mayor presión sanguínea sistólica en los brazos (arterias braquiales).	Cualitativa nominal.	0. No 1. Si.
Dependiente	Diagnóstico de EAP por doppler arterial de miembros inferiores.	Método diagnóstico que utiliza el ultrasonido para examinar el flujo sanguíneo en las arterias de los miembros inferiores. Es útil para diagnosticar la ubicación anatómica y la gravedad de la estenosis en pacientes con EAP.	Datos obtenidos de la historia clínica	Cualitativa nominal.	0. No 1. Si.
Dependiente	Diagnóstico de EAP por antecedente de revasculariza ción de miembros inferiores por EAP.	Procedimiento mínimamente invasivo que se realiza para eliminar el bloqueo en las arterias de los miembros inferiores de origen aterosclerótico que causa la reducción del flujo sanguíneo. Las técnicas incluyen dilatación con balón (angioplastia), stents y aterectomía.	Datos obtenidos del de la historia clínica	Cualitativa nominal.	0. No. 1. Si
Dependiente	Diagnóstico de EAP por Amputación de miembros inferiores por EAP.	Es la excéresis total o parcial de miembro inferior a causa de la progresión de la EAP.	Datos obtenidos del de la historia clínica	Cualitativa nominal.	0. No. 1. Si
		VAR	IABLES CLÍNICAS		
Independiente	Presión arterial sistólica en miembros superiores	Presión máxima ejercida por la sangre en las paredes de la aorta y arterias sistémicas medida	Medición de la presión arterial sistólica en los brazos (arterias braquiales).	Cuantitativa continua	Presión arterial sistólica en mmHg.

TIPO DE VARIABLE	NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	POSIBLES VALORES
		en los miembros superiores.			
Independiente	Presión arterial sistólica en miembros inferiores.	Presión màxima ejercida por la sangre en las paredes de la aorta y arterias sistémicas medida en los miembros inferiores.	Medición de la presión arterial sistólica en los tobillos (arterial dorsal del pie y arterias tibiales posteriores). Se tomará el valor mayor.	Cuantitativa continua	Presión arterial sistólica en mmHg.
Independiente	Indice tobillo brazo	Es una prueba no invasiva, reproducible y validada para el diagnóstico de PAD.	Se obtiene dividiendo la mayor presión arterial sistólica tobillos (dorsal del pie y arterias tibiales posteriores) en posición supina, sobre la mayor presión sanguínea sistólica en los brazos (arterias braquiales).	Cuantitativa ordinal	1. Menor a 0.9: EAP. 2. 0.9 a 1: Sospechoso 3. 1 a 1.4: Normal. 4. Mayor 1,4: Anormal, arterias calcificadas y rígidas.
Independiente	Peso	Cantidad de masa que alberga el cuerpo de una persona	Peso en kilogramos	Cuantitativa continua	Peso en Kilogramos
Independiente	Talla	Medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza de un individuo	Distancia en centímetros desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza de un individuo	Cuantitativa continua	Talla en centímetros
Independiente	Clasificación de obesidad por índice de masa corporal (IMC)	Medida antropométrica que se calcula con base al peso y la estatura en kilogramo/metros². Es un indicador confiable de bajo peso, sobrepeso y obesidad.	Datos obtenidos del instrumento de recolección de datos y la historia clínica	Cuantitativa ordinal	IMC en kg/m2 1. < 18.5: Bajo peso 2. 18.5 - 24.9: Normal 3. 25 - 29.9: Sobrepeso 4. ≥ 30 – 34.9: Obesidad grado I 5. 35 – 39.5: Obesidad grado II 6. Obesidad grado III
Independiente	Escala de Fontaine	Escala que permite clasificar la EAP de acuerdo con los síntomas clínicos. EL estadio aumentado describe síntomas graves.	Datos obtenidos de la historia clínica e interrogatorio del paciente.	Cuantitativa ordinal	O. I (Asintomático) 1. Ila (Claudicación leve (mayor a 200 metros) 2. Ilb (Claudicación moderada a severa (menor a 200 metros)) 3. III (Dolor de reposo isquémico) 4. IV (Ulceración o gangrena)
Independiente	Claudicación intermitente	Dolor en miembros inferiores que se produce por un desajuste entre la oferta y la demanda de perfusión resultado de la estenosis arterial.	Fatiga, malestar, calambres o dolor de origen vascular en los músculos de la pantorrilla de las extremidades inferiores que se induce constantemente con el ejercicio y se alivia en 10 minutos con el reposo.	Cualitativa nominal	0. No 1. Si
Independiente	Síntomas atípicos de extremidades inferiores.	Síntomas secundarios a la EAP que son diferentes a la claudicación intermitente vascular.	Dolor o malestar que comienza en reposo, pero empeora con el esfuerzo, dolor o malestar que no impide que un individuo camine, dolor o malestar que comienza con el esfuerzo pero que no se alivia en 10 minutos de descanso y deterioro de la calidad y velocidad de la marcha	Cualitativa nominal	0. No 1. Si
		VARIABI	ES DE LABORATORIO		
Independiente	Hemoglobina glucosilada (HbA1c)	Grupo de sustancias que se forman a partir de reacciones bioquímicas entre la hemoglobina A (HbA) y algunos azúcares presentes en la circulación sanguínea. Indica la concentración media de glucosa en sangre durante la vida útil de los glóbulos rojos.	Porcentaje de HbA1C en plasma.	Cuantitativa continua	Valor expresado en porcentaje (%).

	NOMBRE DE LA	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	POSIBLES VALORES
Independiente	Colesterol total	Colesterol total que está presente en las partículas de lipoproteínas circulantes	Concentración plasmática de colesterol total en una muestra de sangre tomada	Cuantitativa continua	Valor expresado en miligramo/decilitro.
Independiente	Colesterol LDL	en plasma. Lipoproteína de baja densidad.	en la mañana. Concentración plasmática de LDL en una muestra de sangre tomada en la mañana o cálculo mediante la ecuación Friedewald.	Cuantitativa continua	Valor expresado en miligramo/decilitro (mg/dL)
Independiente	Colesterol HDL	Lipoproteína de alta densidad.	Concentración plasmática de HDL en una muestra de sangre tomada en la mañana.	Cuantitativa continua	Valor expresado en miligramo/decilitro (mg/dL)
Independiente	Triglicéridos	Molécula compuesta por un éster derivado del glicerol y tres ácidos grasos.	Concentración plasmática de triglicéridos en una muestra de sangre tomada en la mañana.	Cuantitativa continua	Valor expresado en miligramo/decilitro (mg/dL)
Independiente	Creatinina	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el músculo esquelético y del consumo de carne en la dieta. Es liberada a la circulación a una velocidad constante, se filtra en los glomérulos libremente y no se reabsorbe por lo cual se usa para calcular una aproximación de la tasa de filtración glomerular.	Concentración plasmática de creatinina en una muestra de sangre.	Cuantitativa continua	Valor expresado en miligramo/decilitro (mg/dL)
Independiente	Albuminuria	Concentración de albúmina en la orina. Se calcula mediante la relación de la concentración de albúmina sobre creatinina en una muestra de orina aislada, evita el efecto de confusión de las variaciones en el volumen de orina.	Valor de cociente entre la albuminuria sobre la creatinuria en una muestra aislada.	Cuantitativa nominal.	- Menos a 30 mg/g: A1, normal o leve incremento. - 30 a 300 mg/g: A2, moderado incremento. - Mayor a 300 mg/g: A3, severo incremento.
				DIOVACCIII AD	
	VAF	RIABLES RELACIONADAS CO	IN FACTORES DE RIESGO CAR	DIOVASCULAR	
Independiente	Tabaquismo activo	RIABLES RELACIONADAS CO Enfermedad adictiva, crónica y recurrente producida por el consumo abusivo de tabaco	Persona que ha fumado por lo menos un cigarrillo en los últimos 6 meses.	Cualitativa nominal	0. No 1. Si
Independiente Independiente	Tabaquismo	Enfermedad adictiva, crónica y recurrente	Persona que ha fumado por lo menos un cigarrillo en los últimos 6 meses. Persona que habiendo sido fumador se ha mantenido en abstinencia al menos por los	Cualitativa	0. No
	Tabaquismo activo Tabaquismo	Enfermedad adictiva, crónica y recurrente producida por el consumo abusivo de tabaco. Personas con historia de tabaquismo que han abandonado el hábito de	Persona que ha fumado por lo menos un cigarrillo en los últimos 6 meses. Persona que habiendo sido fumador se ha mantenido en	Cualitativa nominal Cualitativa	0. No 1. Si 0. No
Independiente Independiente	Tabaquismo activo Tabaquismo abandonado Índice	Enfermedad adictiva, crónica y recurrente producida por el consumo abusivo de tabaco. Personas con historia de tabaquismo que han abandonado el hábito de fumar. Índice que permite evaluar el nivel de riesgo en relación con el consumo de tabaco para enfermedad pulmonar obstructiva crónica y ECV. Valores de colesterol total (CT), LDL, TG, apolipoproteína (a) (Lp(a)) por encima del percentil 90, o niveles de HDL o apolipoproteína A-I (apo A-I) inferiores al percentil 10 para la población	Persona que ha fumado por lo menos un cigarrillo en los últimos 6 meses. Persona que habiendo sido fumador se ha mantenido en abstinencia al menos por los últimos 6 meses. Cantidad de cigarrillos fumados por día por la cantidad de años fumando,	Cualitativa nominal Cualitativa nominal Cuantitativa	0. No 1. Si 0. No 1. Si 0. Menor a 10: Nulo. 1. 10 a 20: Moderado. 2. 21 a 40: Intenso.
Independiente	Tabaquismo activo Tabaquismo abandonado Índice tabáquico	Enfermedad adictiva, crónica y recurrente producida por el consumo abusivo de tabaco. Personas con historia de tabaquismo que han abandonado el hábito de fumar. Indice que permite evaluar el nivel de riesgo en relación con el consumo de tabaco para enfermedad pulmonar obstructiva crónica y ECV. Valores de colesterol total (CT), LDL, TG, apolipoproteína (a) (Lp(a)) por encima del percentil 90, o niveles de HDL o apolipoproteína A-I (apo A-I) inferiores al percentil	Persona que ha fumado por lo menos un cigarrillo en los últimos 6 meses. Persona que habiendo sido fumador se ha mantenido en abstinencia al menos por los últimos 6 meses. Cantidad de cigarrillos fumados por día por la cantidad de años fumando, dividendo en 20. Diagnóstico actual o previo de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o dislipidemia según datos obtenidos del instrumento de	Cualitativa nominal Cualitativa nominal Cuantitativa ordinal Cualitativa	0. No 1. Si 0. No 1. Si 0. Menor a 10: Nulo. 1. 10 a 20: Moderado. 2. 21 a 40: Intenso. 3. Mas de 41: alto.

TIPO DE VARIABLE	NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	POSIBLES VALORES
Independiente	Hipertensión arterial	Valores de presión arterial sistólica por encima de 140 mmHg o de presión arterial diastólica por encima de 90 mmHg, documentados en 2 o más lecturas, en 2 o más visitas médicas.	Diagnóstico actual o previo de hipertensión arterial por parte de un médico	Cualitativa Nominal	0. No 1. Si
Independiente	Cardiopatía isquémica	Trastorno en donde parte del miocardio recibe una cantidad insuficiente de sangre y oxígeno; surge de manera específica cuando hay un desequilibrio entre el aporte de oxígeno y la necesidad de éste por dicha capa muscular, la mayoría de las veces por causas aterosclerótica.	Diagnóstico actual o antecedente de infarto de miocardio, angina inestable o revascularización miocárdica previa.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Si
Independiente	Enfermedad cerebrovascu lar	Grupo heterogéneo de condiciones patológicas cuya característica común es la disfunción focal del tejido cerebral por un desequilibrio entre el aporte y los requerimientos de oxígeno y otros substratos.	Diagnóstico actual o antecedente de accidente cerebrovascular isquémico, ataque isquémico transitorio o revascularización carotidea.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Si
Independiente	Enfermedad renal crónica	Enfermedades con diferentes procesos fisiopatológicos que se acompañan de anomalías de la función renal y deterioro progresivo de la tasa de filtración glomerular.	Tasa de filtración glomerular estimada, utilizando la fórmula Cockroft- <i>Gault menor</i> a 60 ml / min / 1,73 m.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Si
	VAR	IABLES PARA EVALUAR EL	│ TRATAMIENTO DE LOS FACTO	RES DE RIESG	0
Independiente	Antidiabético oral	Grupo de fármacos que reducen los niveles de glucosa en sangre a través de diferentes mecanismos.	Uso actual de antidiabéticos orales	Cualitativa Nominal	1.Metformina 2.Sulfonilureas 3. Inhibidores de la dipeptil peptidasa 4. 4. Inhibidores del cotransportador sodio- glucosa tipo 2. 5. Agonistas GLP1 6. Otros 7. Ninguno.
Independiente	Insulina	Sustancia que tiene las mismas propiedades de la insulina, hormona producida por el páncreas, que se encarga de regular la cantidad de glucosa de la sangre.	Uso actual de manejo con insulinas.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Si
Independiente	Estatinas	Grupo de fármacos usados para disminuir el colesterol y los triglicéridos en sus distintas formas.	Uso actual de estatinas	Cualitativa Nominal	Alta intensidad. Moderada intensidad Baja intensidad Ninguno
Independiente	Antiagregant es	Grupo de fármacos que alteran o modifican la coagulación a nivel de la hemostasia primaria inhibiendo el proceso de agregación plaquetaria.	Uso actual de aspirina o clopidogrel	Cualitativa Nominal	1. Aspirina 2. Clopidogrel 3. Ninguno
Independiente	Anticoagulant es	Sustancia exógena que interfiere o inhibe la coagulación por diferentes mecanismos, creando un estado antitrombótico o prohemorrágico.	Uso de anticoagulantes orales o heparinas a dosis de anticoagulación.	Cualitativa Nominal	0. No 1. Si

Anexo B Clasificación de Fontaine y Rutherford

Clas	sificación de Fontaine	Clasificación de Rutherford		
Estadio	Clínica	Estadio	Clínica	
I	Asintomático	0	Asintomático	
lla	Claudicación leve (mayor a 200 metros)	1	Claudicación leve	
Ilb	Claudicación moderada a	2	Claudicación moderada	
	severa (menor a 200 metros)	3	Claudicación severa	
III	Dolor de reposo isquémico	4	Dolor isquémico en reposo	
IV	Ulceración o gangrena	5	Pérdida tisular menor	
		6	Pérdida tisular mayor	