



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR  
EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
ENDOCRINOLOGIA

**“EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD  
CLÍNICA Y DIAGNÓSTICA DEL  
PORCENTAJE DE GRANULOCITOS  
INMADUROS EN LA SEVERIDAD DE  
INFECCIONES DE ÚLCERAS POR PIE  
DIABÉTICO EN PACIENTES  
ATENDIDOS EN UN HOSPITAL  
PÚBLICO DE LIMA-PERÚ”**

Nombre del Autor: Jorge Luis Merchan Pinto  
Nombre del Asesor: Dr. Jorge Alave Rosas

LIMA – PERÚ  
2020

## 2. RESUMEN:

**Introducción:** La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad prevalente a nivel mundial. Las úlceras por pie diabético (UPD) son un factor de riesgo de infección, amputación no traumática y mortalidad. La clasificación IDSA/IWGDF mide la severidad de infección de UPD. Asimismo, el porcentaje de granulocitos inmaduros(%GI) es un biomarcador que ha demostrado ser factor predictor de infección y de mortalidad en patologías como pancreatitis, apendicitis y otros, pero aún no en infección por UPD, este biomarcador sería de utilidad como factor predictivo y reconocimiento precoz de la severidad de infección de UPD, lo cual permitiría la identificación temprana para quien requiere una rápida debridación y curación y así conseguir disminuir el tiempo de hospitalización, amputaciones, fallecimientos y costos. **Objetivo:** Evaluar la utilidad clínica y diagnóstica del porcentaje de granulocitos inmaduros en la severidad de infecciones en úlceras por pie diabético en pacientes atendidos en un hospital público de Lima-Perú. **Sujetos y Métodos:** Se realizará un estudio de test diagnóstico, observacional, de corte transversal y retrospectivo en 680 pacientes con DM2 de 18 a 80 años con UPD que acudieron al tópico de curaciones del servicio de endocrinología del HNERM durante los periodos de enero del 2017 a diciembre del 2019. La severidad de infecciones de UPD se medirá por la clasificación IDSA/IWGDF, se recolectarán datos porcentaje de granulocitos inmaduros y otros exámenes de laboratorio de la historia clínica. Se obtendrán curvas ROC y se calculará el valor predictivo negativo y positivo, sensibilidad y especificidad para el %GI. **Palabras Claves:** Úlceras por pie diabético, porcentaje de granulocitos inmaduros, clasificación IDSA/IWGDF.

## 3. INTRODUCCIÓN:

La diabetes mellitus (DM) es una de las emergencias de salud que crece de manera más vertiginosa a nivel mundial en el siglo XXI. En 2019, se estima que 463 millones de personas tienen DM y que esta cifra aumentara a 578 millones para el año 2030, y a 700 millones para 2045 (1). En el Perú según el estudio PeruDiab2012 la prevalencia de DM fue del 7.0% (2). Asimismo, la incidencia de sus complicaciones macro vasculares se ha incrementado, entre ellas, el pie diabético (PD), el cual se define como cualquier complicación en el pie como consecuencia de la DM tipo 2 (DM2), el mismo que conlleva a las personas a un mayor riesgo de ulceración y en muchos casos de amputación (3). La tasa de incidencia a lo largo de la vida de las úlceras por pie diabético (UPD) es del 19-34%, con una tasa de incidencia anual del 2% (4), un 15% de los pacientes con DM2 presentarán una úlcera en el pie durante su vida, siendo el 75% de las mismas prevenibles (5). Según varias series de casos ocurridos en Estados Unidos, la mayoría de UPD se ubican en la parte distal del pie, el promedio de tiempo de cierre de estas úlceras con el tratamiento médico es de aproximadamente dos meses y la recidiva de la misma puede ocurrir al año en un 13-44% y a los dos años en un 60% (6). Se va a requerir la amputación de miembros inferiores, mayor o menor, solo en el 15% de estas lesiones; con un 4% de mortalidad debido a la septicemia provocada por el punto de entrada en la úlcera (7).

Las infecciones de las UPD son una patología frecuente en la admisión hospitalaria asociándose a un aumento de la morbimortalidad y secuelas graves. La infección se define como una invasión y multiplicación de microorganismos en los tejidos del

huésped que induce una respuesta inflamatoria, generalmente seguida de la destrucción tisular. Casi todas las infecciones por pie diabético ocurren en úlceras abiertas; como las úlceras están colonizadas con microorganismos, la infección de estas no puede definirse basándose solo en los resultados de cultivos **(8)**. Más de la mitad de UPD se infectan y aproximadamente 20% de infecciones de pie diabético moderada - severa deja algún nivel de amputación **(9)**. El pronóstico en pacientes que presentan una UPD infectada es pobre: en un estudio prospectivo a lo largo de un año, las úlceras habían cicatrizado solo en el 46% de los casos (posteriormente hubo una recurrencia del 10%), mientras que el 15% de los pacientes habían fallecido y el 17% requirió una amputación de la extremidad inferior **(10)**.

La gravedad de la infección de la UPD se determina con diferentes tipos de clasificaciones: Una de ellas es el sistema de clasificación IDSA/IWGDF que define la presencia y la gravedad de una infección; las úlceras de pie en una persona con diabetes se desarrollaron por primera vez en el 2004 **(11)**. Se define como infección leve: Infección sin manifestaciones sistémicas involucrando solo la piel o el tejido subcutáneo y cualquier eritema presente no > 2 cm\* alrededor de la úlcera, infección moderada: eritema que se extiende  $\geq 2$  cm \* desde el margen de la úlcera y tejido más profundo que la piel y los tejidos subcutáneos (por ejemplo, tendón, músculo, articulación, hueso), infección severa: Cualquier infección del pie con manifestaciones sistémicas asociadas (al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica [SIRS]), presentándose con  $\geq 2$  y sin infección cualquier úlcera que no cumpla con las características antes mencionadas. **(9)**. Varias directrices, incluidas las producidas por los españoles, franceses y del Reino Unido (NICE), han adoptado la clasificación IDSA / IWGDF **(12)**.

Además, tenemos varios factores asociados a UPD que se dividen en dos grupos: factores no modificables y factores modificables. Los factores no modificables son la edad, sexo y tiempo de evolución de la enfermedad y así mismo existen factores modificables como: tabaquismo, HbA1c, HTA, HDL, albúmina, PCR, y otros. La hemoglobina A1c (HbA1c) refleja la glucemia durante 2 a 3 meses y es la medida estándar utilizada para controlar la glucemia en pacientes diabéticos **(13)**. En un estudio en Perú acerca de los factores de riesgo asociados a pie diabético, el porcentaje de hemoglobina glicosilada mayor a 7.5%, fue margen de mal control de glucemia; presentó una asociación significativa con el pie diabético (OR: 6.2, IC: 1.79 – 21.41, p: 0.001) **(14)**. El sistema de clasificación clínica basada en la etiológica de las úlceras por pie diabético comprende el tipo neuropático, isquémico y neuro isquémico **(15)**.

Asimismo, se ha realizado una amplia investigación centrada en la utilidad de las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de sepsis en el paciente crítico, a partir de la idea donde la sepsis siempre inicia con una infección, las pautas adicionales para diagnosticar la sepsis se han centrado en la respuesta del sistema inmunitario y en particular en un aumento del porcentaje de granulocitos inmaduros (GI) en pacientes con un recuento total normal de glóbulos blancos **(16)**. La detección temprana de bacteriemia facilita el inicio oportuno de la terapia antimicrobiana, reduce la morbilidad y la mortalidad además de disminuir los costos de atención médica, convirtiéndolo en un objetivo clínico relevante **(17)**. Sin embargo, hay un

lapso de tiempo considerable antes de contar con los resultados del cultivo de sangre estén disponibles para que el médico actúe (18). El "conteo de bandas" manual utilizado ampliamente en la práctica pediátrica como marcador de infección bacteriana ha sido difícil de medir con precisión (19). Es necesario recordar las diversas formas de neutrófilos inmaduros que aparecen durante la granulopoyesis en la médula ósea. A una etapa mitótica de 7 días (mieloblasto → promielocitos → mielocito) le sigue una etapa de maduración de 7 días (mielocito → metamielocitos → célula en banda → neutrófilo segmentado maduro), después de lo cual los neutrófilos maduros se mantienen en depósitos de almacenamiento antes de su entrada en la circulación (20). Mediante la citometría de flujo se identifican los granulocitos inmaduros (metamielocitos, mielocitos y promielocitos) y los cuantifican, ya que al tener más ARN y ADN emiten más fluorescencia que los neutrófilos maduros (21), generalmente no se liberan o detectan en sangre periférica en individuos sanos, sin embargo, en respuesta a una infección, inflamación u otros estímulos, los GI pueden ingresar a la sangre periférica. La respuesta temprana de los GI lo convierte en un indicador para determinar la gravedad de la respuesta inmune innata temprana y la inflamación, que puede ser más preciso que el recuento de neutrófilos (22). Nierhaus y cols. encontraron que el recuento de GI discrimina significativamente entre pacientes infectados y no infectados ( $p < 0,0001$ ) con una sensibilidad del 89,2% y una especificidad del 76,4%, particularmente dentro de las primeras 48 horas después del inicio del SIRS (23). El metaanálisis sistemático de Park y cols. mostraron que los granulocitos inmaduros como un factor predictivo para infecciones con una sensibilidad de 0.67 (95% CI 0.62–0.71) y especificidad de 0.94 (95% CI 0.94–0.95) además mostraron como un factor pronóstico de muerte en pacientes infectados con una sensibilidad de 0.70 (95% CI 0.56–0.81) y especificidad 0.78 (95% CI 0.73–0.83), demostrando que los GI son un marcador potencialmente útil en el diagnóstico y predicción de mortalidad en aquellos pacientes con infección, con una mayor precisión diagnóstica en comparación con la procalcitonina y la PCR, además con las ventajas de la respuesta rápida después del estímulo de infección en rentabilidad (24). Guerin y cols. encontraron que la sepsis está asociada con un aumento de los GI en la circulación, más aún con un buen valor predictivo para el deterioro de la sepsis luego de 48 horas de la admisión, con una sensibilidad del 70% y especificidad del 82% (25). Patrick y cols, refieren que agregar porcentaje de GI a leucocitos totales y PCR da un área bajo la curva de 0.80 para el día 0, 0.87 para el día 1 y 0.88 para el día 3. El porcentaje de GI es un marcador útil, como PCR, para predecir la infección, su invasividad y gravedad, en pacientes críticos (26). Balamurugan y cols. muestran que los GI bajo el área de la curva ROC son un mejor predictor de infección que el conteo total de leucocitos y recuento absoluto de neutrófilos en adultos. El valor óptimo produjo una sensibilidad del 66,67% y una especificidad del 70,37% para el conteo de GI ( $> 0,11$ ) y para el % GI ( $> 1,1$ ), 70,37 y 62,67%, respectivamente, y ser marcadores potenciales de infección bacteriana, debido a que no hay costos adicionales ni procedimientos adicionales, la terapia puede ser más rápida (18). Yilmaz U. muestra que el %GI tiene la habilidad de diferenciar una apendicitis complicada de una apendicitis simple con un área bajo la curva de 0.979, una sensibilidad de 94.4% y una especificidad de 97.9%; siendo importante en reducir la morbilidad postquirúrgica y los costos médicos (27). Serkan K. y cols. mostraron que los niveles de %GI que se tomaron durante el ingreso al servicio de emergencia fueron

mayores en pacientes con pancreatitis aguda grave en comparación con aquellos con niveles leves y moderados, en el análisis ROC realizado para determinar la gravedad de la enfermedad, la especificidad fue del 95.00% y la sensibilidad fue del 38.99%, el VPP fue del 41.18% y el VPN fue del 94.53%, cuando el valor de corte para el IG% se tomó por encima de 1.1, para el análisis ROC realizado para determinar la mortalidad hospitalaria, cuando el valor de corte del % de GI se tomó como 1.8 y superior; la especificidad fue del 97.12%, la sensibilidad del 50%, el VPP del 45.45% y el VPN del 97.58% (AUC = 0.708, p = .0269), demostrando esta manera que niveles más altos de GI% pueden correlacionarse con una mayor gravedad de la enfermedad y mortalidad hospitalaria en pacientes con pancreatitis aguda (28). Ying y cols., mostraron que el valor de corte del IG% fue 0.65%, la sensibilidad fue 84.00% y la especificidad fue 66.30%, el valor predictivo positivo fue 62.40% y el valor predictivo negativo fue de 76.30%, esto en casos agudos de pacientes con pancreatitis que desarrollan síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) (21). De esta manera tenemos diferentes estudios que muestran a los granulocitos inmaduros como un parámetro laboratorial que cada vez se hace más importante, por ser predictor de severidad de infección y mortalidad en diferentes tipos patologías.

Evaluar la utilidad clínica y diagnóstica del porcentaje de granulocitos inmaduros en la severidad de úlceras de pie diabético, nos sería de utilidad en el reconocimiento precoz y como marcador pronóstico de la severidad de infección de las UPD, lo cual permitiría la identificación temprana para quien requiere una curación y debridación pronta para así disminuir el tiempo de hospitalización, amputaciones, fallecimientos y costos. Por lo tanto, proponemos evaluar la utilidad clínica y diagnóstica del porcentaje de granulocitos inmaduros en la severidad de infecciones en úlceras por pie diabético en pacientes atendidos en un hospital público de Lima-Perú.

#### **Pregunta de Investigación**

¿Cuál es la utilidad clínica y diagnóstica del porcentaje de granulocitos inmaduros en la severidad de infecciones en úlceras por pie diabético en pacientes atendidos en un hospital público de Lima-Perú?

#### **4. OBJETIVOS:**

##### **4.1. OBJETIVO GENERAL:**

\*Evaluar la utilidad clínica y diagnóstica del porcentaje de granulocitos inmaduros en la severidad de infecciones en úlceras por pie diabético en pacientes atendidos en un hospital público de Lima-Perú.

##### **4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

\*Describir las características clínicas epidemiológicas de los pacientes con úlceras por pie diabético que fueron atendidos en un hospital público de Lima-Perú.

\*Evaluar la frecuencia de la severidad de infección de úlceras por pie diabético medidos por la clasificación IDSA/IWGDF en pacientes atendidos en un hospital público de Lima-Perú.

\*Estimar la frecuencia las pruebas de laboratorio de HbA1c, perfil lipídico, leucocitos totales, PCR, creatinina, albumina en la severidad de infección de úlceras por pie diabético medidos por la clasificación IDSA/IWGDF en pacientes atendidos en un hospital público de Lima-Perú.

\*Evaluar la frecuencia de morbilidad y mortalidad de la severidad de infección de úlceras por pie diabético medidos por la clasificación IDSA/IWGDF en pacientes atendidos en un hospital público de Lima-Perú.

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

**5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO:** Se realizará un estudio de test diagnóstico, observacional, de corte transversal y retrospectivo en pacientes con DM2 de 18 a 80 años con úlceras por pie diabético que acudieron al tópico de curaciones del servicio de endocrinología del Hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins en los periodos de enero del 2017 a diciembre del 2019, en los cuales se realizó el examen completo del pie a todos los sujetos, asimismo la severidad de la infección de UPD tomando de los datos consignados en la historia clínica se evaluarán utilizando el sistema de clasificación IDSA/IWGDF (1: Sin infección, 2: Infección leve, 3: Infección moderada, 4: Infección severa) asimismo se tomará los datos de los resultados de %GI que se encuentran en el hemograma, además de los otros parámetros de laboratorio: HbA1c, perfil lipídico, creatinina y otros, también se tomarán los datos de edad, sexo, edad de diagnóstico de DM2, tiempo de inicio de la enfermedad, hábito de fumar, HTA, ERC, amputación y muerte que estén consignados en la historia clínica.

**5.2. POBLACIÓN:** Registros en las historias clínicas físicas y electrónicas de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 mayores de 18 años y menores de 80 años: con úlceras en uno o ambos pies que acudieron al tópico de curaciones del servicio de Endocrinología del hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo de enero del 2017 a diciembre del 2019, según los siguientes criterios:

### 5.2.1. Criterios de Inclusión:

\*Se incluirá a los registros de historias clínicas físicas y electrónicas de pacientes mayores de 18 años y menores 80 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes tanto varones y mujeres que se atendieron en el tópico de curaciones del servicio de endocrinología del HNERM durante el periodo enero del 2017 a diciembre del 2019.

\*Pacientes que consignent úlceras por pie diabético reciente (< 15 días) y/o crónica (>15 días)

\*Pacientes con diagnóstico úlceras por pie diabético sin infección, con infección leve, infección moderado y severo medidos por la clasificación IDSA/IWGDF.

\*Pacientes que tienen diagnóstico de pie diabético neuropático, neuro isquémico o isquémico por la clasificación clínica que este consignados en la historia clínica.

\*Deben consignar en la historia clínica edad del diagnóstico de DM2, con tiempo de enfermedad de la infección, hábito fumar e IMC al momento del ingreso.

\*Deben consignar en la historia clínica los parámetros laboratoriales del porcentaje de granulocitos inmaduros, leucocitos totales, HbA1c, triglicéridos,

LDL, HDL, albumina, creatinina, PCR con el mismo laboratorio y método laboratorial del HNERM realizados en el momento del ingreso.

### **5.2.2. Criterios de Exclusión:**

- \*Registros de pacientes con antecedente de eventos cardiovasculares
- \*Diagnóstico de otros tipos diabetes como diabetes tipo 1, LADA y diabetes gestacional.
- \*Registros de pacientes con enfermedad renal crónica terminal, insuficiencia cardiaca congestiva grado III, IV según NYHA o cirrosis hepática Child B o C.
- \*Enfermedad oncológica, hematológica, reumatológica o neurológica degenerativa.
- \*Hospitalizados por enfermedad aguda en los últimos 3 meses.
- \*Registros de pacientes con antecedente de cirugía bariátrica.
- \*Registros de pacientes que no cuenten con la información completa

### **5.3. MUESTRA**

**5.3.1. Tamaño de muestra:** Para el cálculo del tamaño de muestra y precisión de pruebas diagnósticas utilizando el programa EPIDAT versión 4.0, con valores esperados para sensibilidad del 67% y especificidad del 94% (**24**), razón de enfermos/no enfermos de 1, con un % de confianza del 95% y una precisión absoluta de 5%, no sale un total de 680 historias clínicas, 340 para enfermos y 340 para sanos (ver anexo 2).

**5.3.2. Unidad de análisis:** Registro de paciente con úlcera de pie diabético con diabetes mellitus tipo 2.

#### 5.4. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

<b>Variable</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Escala de Medición</b>	<b>Categoría</b>	<b>Indicador</b>
Severidad de infección de úlceras por pie diabético	Sistema de clasificación IDSA/IWGDF para definir la presencia y la gravedad de una infección de las úlceras por pie en una persona con diabetes.	Dependiente/ Categoría.	Nominal/ ordinal	Con Infección leve, moderada y severa definida por la clasificación ISDA-IWGDF 2, 3y4 Ausencia de infección leve definida por la clasificación ISDA-IWGDF 1	0: Sin Infección 1: Infección Leve 2: Infección moderada 3: Infección severa.
Porcentaje de Granulocitos Inmaduros	Parámetro laboratorial que indica una fase inicial de los glóbulos blancos en una inflamación -infección tomado de una muestra sanguínea y procesado en un laboratorio cuyo Valor se encuentra registrado en la historia clínica	Independiente/ Numérica	Cuantitativa continua	0.0-20.0	% GI Registro en la Historia clínica.
Sexo	Sexo del paciente, legal designado en el DNI	Categoría	Dicotómica	Masculino/ Femenino	0=Femenino 1=Masculino Registro en la Historia clínica.
Edad de diagnóstico de DM	Edad diagnóstica de DM medida en que se consigna en la Historia Clínica	Numérica	Cuantitativa discreta	0 a 72 años	Años Registro en la Historia clínica.



Tiempo de enfermedad de la infección	Tiempo del inicio de los síntomas relacionados a las UPD consignados en la Historia clínica	Numérica	Cuantitativa discreta	0 a 30 días	Días Registro en la Historia clínica.
Hábito de fumar	Antecedente de haber fumado al menos 1 cigarrillo al día durante 90 días consignado en la historia clínica	Categoría	Dicotómica	Si: No	0=Si 1=No Registro en la Historia clínica.
Índice de masa corporal	Relación entre el peso (en kg) y la talla (en metros) al cuadrado consignado en la Historia clínica	Cuantitativa	Continua	Peso/talla <sup>2</sup>	Registro en la Historia clínica.
Hemoglobina Glicosilada	Parámetro laboratorial que refleja la glucemia durante 2 a 3 meses últimos y consignado en la historia clínica	Cuantitativa	Discreta	4-20%	% Registro en la Historia clínica.
Triglicéridos	Parámetro laboratorial que indica el nivel de los triglicéridos	Numérica	Cuantitativa discreta	0-550	Mg/dl Registro en la Historia clínica.
Colesterol LDL	Parámetro laboratorial que indica el nivel de las lipoproteínas de baja densidad	Numérica	Cuantitativa discreta	0-1000	Mg/dl Registro en la Historia clínica.
Colesterol HDL	Parámetro laboratorial que indica el nivel de las	Numérica	Cuantitativa discreta	5-115	Mg/dl Registro en la Historia clínica.

	lipoproteínas de alta densidad				
Albúmina sérica	Proteína producida en el hígado que se mide a nivel sérico consignado en la historia clínica.	Numérica	Cuantitativa continua	0-6.0	Mg/dl Registro en la Historia clínica.
Creatinina	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre	Numérica	Cuantitativa discreta	0-20.0	Mg/dl
Enfermedad Renal crónica con Tasa de filtración glomerular	Estimación de la tasa de filtración glomerular según CKD-EPI	Catagórica	Dicotómica	No SI: ERC2 ERC3a ERC3b ERC4	0: No 1: Si Registro en la Historia clínica.
HTA	La presión arterial es una medición de la fuerza ejercida contra las paredes de las arterias a medida que el corazón bombea sangre al cuerpo consignado en la historia clínica.	Catagórica	Dicotómica	No SI Controlada <130/80 mmHg No controlada >130/80	0: No 1: SI 2: Controlada 3: No Controlada Registro en la Historia clínica.
PCR	Marcador inflamatorio/ infección tomado de una muestra de sangre, procesado en un laboratorio	Numérica	Cuantitativa discreta	0.0-100.0	Mg/dl Registro en la Historia clínica.

	y consignado en la historia clínica				
Leucocitos totales	Parámetro laboratorial que indica la cantidad los glóbulos blancos en una inflamación -infección tomado de una muestra sanguínea y procesado en un laboratorio	Numérica	Cuantitativa discreta	0 -100000	#leucocitos x/campo Registro en la Historia clínica.
Clasificación Clínica de UPD	Clasificación clínica de la evaluación de las úlceras de pie diabético.	Categórica	Nominal	*Neuropático *Neuro isquémico *Isquémico	0=Neuropático 1=Neuro isquémico 2=Isquémico
Amputación	Pérdida parcial o completa de una extremidad realizado quirúrgicamente	Categórica	Dicotómica	Si No	0=Si 1=No
Muerte	Cese de las funciones vitales por causa de úlceras por pie diabético consignado en la Historia clínica	Categórica	Dicotómica	Si No	0=Si 1=No

## 5.5. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

**5.5.1. Recolección de datos:** Se revisarán las historias clínicas físicas y electrónicas de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con úlceras por pie diabético que hayan acudido al tópico de curaciones del servicio de endocrinología durante el período de enero del 2017 a diciembre del 2019. Se registrarán los datos en una ficha de recolección (Anexo A) y luego serán registrados en una base de datos utilizando el programa Microsoft Excel 2019.

**5.5.2. Instrumentos:** Mediante una ficha de recolección (Anexo 1) se registrarán los siguientes datos: Edad, Sexo, tiempo de enfermedad de la infección, tiempo de enfermedad del diagnóstico de la DM, hábito de fumar, índice de masa corporal (IMC), Presión Arterial (P.A.), triglicéridos, LDL-c, HDL-c, Albúmina, HbA1c, creatinina, enfermedad renal crónica ERC, Proteína C reactiva (PCR), porcentaje de Granulocitos Inmaduros, amputación, fallecimientos, sistema de clasificación IWGFD, sistema de clasificación clínica de UPD.

**5.5.3. Métodos para el control de calidad de los datos:** Para mejorar la calidad de los datos recolectados se solicitará el llenado de la base de datos por 2 digitadores diferentes y luego se valorará el porcentaje de adecuación entre ambas bases de datos. Los datos de identidad serán realizados en una hoja aparte en Excel y los datos de la investigación en otra hoja de Excel, además, los datos serán confidenciales y serán manejados solo por el coordinador y el investigador.

**5.6. ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO:** El protocolo de investigación del estudio será evaluado por el Comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia para su aprobación, así como por el Comité de Ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-EsSalud para la autorización de la ejecución del trabajo de investigación.

## 5.7. PLAN DE ANÁLISIS

### 5.7.1. Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variables:

Se obtendrán las curvas ROC (sigla en inglés de Receiver Operating Characteristic) para el porcentaje de granulocitos inmaduros con cada parámetro de severidad de infección de úlceras por pie diabético medidos por el sistema de clasificación IDSA/IWGDF, con un nivel de confianza del 95%. Las mismas se realizarán con el objetivo de determinar el punto de corte en el que se alcanzarán la sensibilidad (S) y especificidad (E) más altas y comparar su desempeño diagnóstico. Se determinará la mejor relación sensibilidad - especificidad, utilizando el Índice de Youden, calculado según la fórmula (sensibilidad + especificidad - 1). Gráficamente, éste corresponderá al punto de la curva ROC más cercano al ángulo superior izquierdo del gráfico, es decir, donde la sensibilidad y la especificidad son 100%. Cabe aclarar que dicho índice identifica el punto de corte que determina la sensibilidad y especificidad más altas conjuntamente, sin embargo, este punto de corte no necesariamente determina la sensibilidad ni la especificidad más altas que podría alcanzar el test. Para evaluar el desempeño analítico de la determinación del % GI se calcularon los siguientes parámetros:

Sensibilidad: es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la capacidad del test para detectar la enfermedad.

$$S = \frac{\text{Verdaderos positivos (VP)}}{\text{VP} + \text{Falsos negativos (FN)}}$$

Especificidad: es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, que, para un sujeto sano, la prueba dé negativa.

$$E = \frac{\text{Verdaderos negativos (VN)}}{\text{VN} + \text{Falsos positivos (FP)}}$$

Valor predictivo positivo (VPP): es la probabilidad de padecer la enfermedad, si se obtiene un resultado positivo en el test.

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

Valor predictivo negativo (VPN): es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano.

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN}$$

**5.7.2. Programas a utilizar para análisis de datos:** Para el análisis estadístico del presente estudio se utilizará el programa EPIDAT.

## **6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

- 1.IDF. Diabetes Atlas. Ninth edition poster Update 2019. Bruselas, Bélgica: Federación Internacional de Diabetes, 2019.
- 2.Seclén SN, Rosas ME, Arias AJ, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Perú: report from PERUDIAB, a national urban population based longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2015;3: e000110. Doi:10.1136/bmjdr-2015-000110.
- 3.Brod M. Quality of life issues in patients with diabetes and lower extremity ulcers: patients and care givers. *Qual Life Res* 1998; 7:365–372
- 4.Armstrong DG, Boulton AJ, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N.Engl.J.Med.* 2017;376:2367-2375.
- 5.Bus SA, van Netten JJ. A shift in priority in diabetic foot care and research: 75% of foot ulcers are preventable. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 Jan;32 Suppl 1:195-200.
- 6.Faglia E, Fabales F, Morabito A. New Ulceration, New major amputation, and survival rates in diabetic subjects hospitalized for foot ulceration from 1990 to 1993. *Diabetes Care* 2001; 24: 78-83.
- 7.Gottrup F. Management of the diabetic foot: surgical and organizational aspects. *Horm Metab Res* 2005; 37 Suppl 1: 69-75.
- 8.Lipsky et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diab Metab Res Rev.* 2020. e3280.
- 9.Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia.* 2007;50(1):18-25.
- 10.Ndosi M, Wright-Hughes A, Brown S, et al. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study. *Diabet Med* 2018; 35:78-88.
- 11.Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004; 39:885-910.
- 12.Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32(Suppl. 1): 45–74.

13. Christman AL, Selvin E, Margolis DJ, Lazarus GS, Garza LA. Hemoglobin A1c predicts healing rate in diabetic wounds. *J Invest Dermatol.* 2011 Oct;131(10):2121-7.
14. Arribasplata Y., Luna C. Risk factors associated to diabetic foot at Luis N. Saenz PNP hospital, year 2017. *Rev. Fac. Med. Hum.* 2019;19(2):00-00.
15. Wong CH, Khin LW, Heng KS et al. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med.* 2004;32(7):1535-41.
16. Singer M, Deutschman C, Seymour C, et al. Las definiciones del tercer consenso internacional para la sepsis y el shock séptico (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315 (8): 801-810.
17. Balamurugan S. et al. Automated Measurement of Immature Granulocytes: Performance Characteristics and Utility in Routine Clinical Practice. *Patholog Res Int.* 2012; 2012: 483670
18. Ansari-Lari M.A. et al. Immature granulocyte measurement using the Sysmex XE-2100: relationship to infection and sepsis. *Am J of Clin Patho* 2003; 120(5):795–799.
19. Nigro K. Get et al. Performance of an automated immature granulocyte count as a predictor of neonatal sepsis. *Am J of Clin Patho* 2005; 123(4): 618–624.
20. Benez EI. Hematologic response to acute inflammation: the band neutrophil revisited. *Tex Med.* 1990; 86:26–28.
21. Field D et al. Performance evaluation of the immature granulocyte parameter on the Sysmex XE-2100 automated hematology analyzer. *Lab Hematol* 2006; 12:11-14.
22. Ying H. et cols. Immature granulocytes: A novel biomarker of acute respiratory distress syndrome in patients with acute pancreatitis. *Journal of Critical Care.* 2019; 50: 303-308.
23. Nierhaus A, Klatte S, Linssen J, et al. Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis a prospective, observational study. *BMC Immunol.* 2013; 14:8.
24. Park J.H. Delta neutrophil index (DNI) as a novel diagnostic and prognostic marker of infection: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm. Res.* 2017; 66: 863–870.
25. Guerin E, Orabona M, Raquil MA, et al. Circulating immature granulocytes with T-cell killing functions predict sepsis deterioration. *Crit Care Med.* 2014; 42:2007–2018.
26. Patrick J., Mostafa M., Rob B. Immature granulocytes predict microbial infection and its adverse sequelae in the intensive care unit. *Erasmus Journal of Medicine.* 2014; 29(4): 523-527.
27. Yilmaz U. A new and early marker in the diagnosis of acute complicated appendicitis: immature granulocytes. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2018; 24(5): 434-439.
28. Serkan et cols. The prognostic value of immature granulocyte in patients with acute pancreatitis. *The American Journal of Emergency Medicine.* 2020; In Press, Corrected Proof.

### 7. PRESUPUESTO:

Nº	Clasificador de Gasto	Descripción del Bien o servicio	Unidad de Medida	Cantidad	Costo Unitario	Total (S/.)
1	Fotocopias	Fotocopias	Ficha de recolección	500	0.10	50
2	Impresiones	Impresiones		300	0.50	150
3	Registro de base de datos	Llenado de base de datos	Base de datos	2	500	1000
4	Programa estadístico	Programa STATA	1 programa	1	990	990
5	Servicio de un estadístico	Análisis estadístico		1	3800	3800
6	Presentación en Congreso de Endocrinología	Inscripción al Congreso	Inscripción	1	350	350
7	Publicación en revista científica	Publicación		1	1700	1700

### 8. CRONOGRAMA

Actividad	Subactividad (% de actividad)	Tareas	Mes 1				Mes 2				Mes 3				Mes 4			
1	Préstamo de HC (20%)	i.	x	x	x	x	x	x	x	x								
	Recolección de datos (80%)	ii. Revisión de HC	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X	x	x	x
		iii. Llenado de Fichas	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X	x	x	x
		iv. Llenado de base de datos					x	x	x	x	x	x	x	x	X	x	x	x
2	Análisis de datos (20%)	v																
	Análisis estadístico (40%)	vi																
	Elaboración de Resultados (40%)	vii																
		viii																
Actividad	Subactividad (% correspondiente a actividad)	Tareas	Mes 5				Mes 6				Mes 7				Mes 8			
2	Resumen de datos (20%)	v	x	x														
	Análisis estadístico (40%)	vi			x	x	x	x	x	x								
		vii									x	x	x	x				





Y ninguna otra causa/s de respuesta inflamatoria de la piel (por ejemplo, trauma, gota, neuro artropatía aguda de Charcot, fractura, trombosis o estasis venoso)

Infección sin manifestaciones sistémicas involucrando: 2 (infección leve)

-Solo la piel o el tejido subcutáneo (no tejidos más profundos), y

-Cualquier eritema presente no > 2 cm\* alrededor de la úlcera

Infección sin manifestaciones sistémicas, y que implica:

3 (infección moderada)

-Eritema que se extiende  $\geq 2$  cm \* desde el margen de la úlcera

-Tejido más profundo que la piel y los tejidos subcutáneos (por ejemplo, tendón, músculo, articulación, hueso)

Cualquier infección del pie con manifestaciones sistémicas asociadas (al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

4 (infección Severa)

[SIRS]), presentándose con  $\geq 2$  de los siguientes ítems:

-Temperatura > 38 ° C o < 36 ° C

-Frecuencia cardíaca > 90 latidos/minuto

-Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/minuto o PaCO<sub>2</sub> <4.3 kPa (32 mmHg)

-Recuento de glóbulos blancos > 12.000/mm<sup>3</sup>, o < 4.000 / mm<sup>3</sup>, o >10% de formas inmaduras (en banda)

IDSA/IWGDF: 1 : \_\_\_\_\_ 2: \_\_\_\_\_ 3: \_\_\_\_\_ 4: \_\_\_\_\_

## ANEXO 2:

Datos:

Sensibilidad esperada :67%

Especificidad esperada :94%

Nivel de confianza :95%

Precisión	Tamaño de la muestra		
	Enfermos	No Enfermos	Total
5,000%	340	340	680