



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

**Abordaje del Pie Diabético según las Guías de Práctica  
Clínica y su evaluación mediante Patient-Reported  
Outcome Measures (PROMs)**

---

Management of the Diabetic Foot according to Clinical Practice Guidelines and  
its evaluation using Patient-Reported Outcome Measures (PROMs)

---

Candidate

**Alberto José Pérez Panero**

Supervisors:

**Dra María Ruiz Muñoz**

**Dr Manuel González Sánchez**

---

UNIVERSITY OF MALAGA

PDH PROGRAM IN HEALTH SCIENCES

THESIS WITH INTERNATIONAL MENTION

Malaga, March 2023





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Alberto José Pérez Panero

 <https://orcid.org/0000-0001-9389-4581>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



## DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña ALBERTO JOSÉ PÉREZ PANERO

Estudiante del programa de doctorado EN CIENCIAS DE LA SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: ABORDAJE DEL PIE DIABÉTICO SEGÚN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y SU EVALUACIÓN MEDIANTE PATIENT-REPORTED OUTCOME MEASURES (PROMS)

Realizada bajo la tutorización de ANTONIO CUESTA VARGAS y dirección de MARÍA RUIZ MUÑOZ Y MANUEL GONZÁLEZ SÁNCHEZ (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 17 de ABRIL de 2023

Fdo.: ALBERTO JOSÉ PÉREZ PANERO Doctorando/a	Fdo.: Tutor/a
Fdo.: Director/es de tesis	





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



## AUTORIZACIÓN PARA LA LECTURA DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO

D/D<sup>a</sup> MARÍA RUIZ MUÑOZ

Institución: Universidad de Málaga, Facultad de Ciencias de la Salud

Posición: profesora de la Facultad de Ciencias de la Salud, departamento de Enfermería y Podología.

### CERTIFICA

Que la tesis doctoral titulada: ABORDAJE DEL PIE DIABÉTICO SEGÚN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y SU EVALUACIÓN MEDIANTE PATIENT-REPORTED OUTCOME MEASURES (PROMS)

presentada por ALBERTO JOSÉ PÉREZ PANERO

Ha sido realizada bajo mi dirección y considero que reúne los requisitos y calidad científica necesaria para ser defendida y juzgada por el tribunal de tesis correspondiente, a fin de optar al Grado de Doctor por la Universidad de Málaga.

Y para que conste a los efectos oportunos, en cumplimiento de la normativa vigente, firmo el presente certificado.

Fecha: 17 de ABRIL de 2023

Fdo.:





## AUTORIZACIÓN PARA LA LECTURA DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO

D/D<sup>a</sup> MANUEL GONZÁLEZ SÁNCHEZ

Institución: Universidad de Málaga, Facultad de Ciencias de la Salud

Posición: profesor de la Facultad de Ciencias de la Salud, departamento de Fisioterapia.

### CERTIFICA

Que la tesis doctoral titulada: ABORDAJE DEL PIE DIABÉTICO SEGÚN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y SU EVALUACIÓN MEDIANTE PATIENT-REPORTED OUTCOME MEASURES (PROMS)

presentada por ALBERTO JOSÉ PÉREZ PANERO

Ha sido realizada bajo mi dirección y considero que reúne los requisitos y calidad científica necesaria para ser defendida y juzgada por el tribunal de tesis correspondiente, a fin de optar al Grado de Doctor por la Universidad de Málaga.

Y para que conste a los efectos oportunos, en cumplimiento de la normativa vigente, firmo el presente certificado.

Fecha: 17 de ABRIL de 2023

Fdo.:





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

uma.es



FACULTAD DE  
CIENCIAS DE LA SALUD  
Universidad de Málaga

## AUTORIZACIÓN PARA LA LECTURA DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO

D/D<sup>a</sup> ANTONIO CUESTA VARGAS

Institución: Universidad de Málaga, Facultad de Ciencias de la Salud

Posición: profesor de la Facultad de Ciencias de la Salud, departamento de Fisioterapia.

### CERTIFICA

Que la tesis doctoral titulada: ABORDAJE DEL PIE DIABÉTICO SEGÚN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y SU EVALUACIÓN MEDIANTE PATIENT-REPORTED OUTCOME MEASURES (PROMS)

presentada por ALBERTO JOSÉ PÉREZ PANERO

Ha sido realizada bajo mi tutorización y considero que reúne los requisitos y calidad científica necesaria para ser defendida y juzgada por el tribunal de tesis correspondiente, a fin de optar al Grado de Doctor por la Universidad de Málaga.

Y para que conste a los efectos oportunos, en cumplimiento de la normativa vigente, firmo el presente certificado.

Fecha: 17 de ABRIL de 2023

Fdo.:



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

uma.es

NOR



C/ Arquitecto Francisco Peñalosa 3  
Ampliación Campus de Teatinos Málaga-29071  
Tel.:951952801





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

Facultad de Ciencias de la Salud



D.D<sup>a</sup>: MARÍA RUIZ MUÑOZ                      MANUEL GONZÁLEZ SÁNCHEZ

Como director/a de la tesis: ABORDAJE DEL PIE DIABÉTICO SEGÚN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y SU EVALUACIÓN MEDIANTE PATIENT-REPORTED OUTCOME MEASURES (PROMS)

Presentada por D./D<sup>a</sup>: ALBERTO JOSÉ PÉREZ PANERO

## INFORMA

- Que dichas publicaciones han sido presentadas, publicadas o aceptadas para su publicación, muestra o reproducción con posterioridad a la fecha de matrícula del doctorando/a en el Programa de Doctorado.
- Que en ellas consta la Universidad de Málaga, a través de la afiliación de sus directores y el/la doctorando/a.
- Que el/la doctorando/a consta como primer/a o segundo/a autor/a de todas ellas<sup>1</sup>.
- Que dichas publicaciones NO han sido utilizadas en tesis anteriores.

Lo que firma a los efectos oportunos, en Málaga a 17 de ABRIL de 2023

Fdo.:

Fdo.:

Director/a

Director/a

---

<sup>1</sup> Según el art. 19 del Reglamento de Doctorado de la Universidad de Málaga, sólo en casos realmente excepcionales, la Comisión Académica del Programa de Doctorado podrá autorizar que en una contribución que avale una tesis, el doctorando figure en una posición posterior a la segunda, o que la contribución se haya producido en un periodo de investigación previo a la matrícula del doctorando en el Programa, a la vista de las justificaciones presentadas y con el visto bueno de la Comisión de Posgrado.



EFQM AENOR



C/ Arquitecto Francisco Peñalosa 3  
Ampliación Campus de Teatinos Málaga-29071  
Tel.:951952801





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## Agradecimientos / Acknowledgements

Tal y como reza el refranero español, “de bien nacidos es ser agradecidos”, y no me parece mejor forma de comenzar una tesis que dando gracias a quienes han hecho posible la elaboración de este documento.

En primer lugar quiero agradecer a mis directores de tesis María Ruiz Muñoz y Manuel González Sánchez el haber confiado en mí. Gracias por toda vuestra ayuda, apoyo, disponibilidad, paciencia y cariño. Estoy seguro de que no podría haber tenido mejores directores.

Dear Cynthia Formosa and Alfred Gatt, thank you for giving me the opportunity to live one of the best experiences of my life. I never imagined my stay in Malta would be so good and what I would learn from you and the colleagues at the University of Malta and Mater Dei Hospital. I feel very fortunate to have been able to count on two referents like you and share this doctoral thesis with you.

En el ámbito laboral me gustaría agradecer a todos los compañeros que me han apoyado en todo este tiempo y de los que tanto he aprendido. Especial mención al equipo de la clínica Gálvez de Marbella y en concreto a Pepe Gálvez, a quien considero mi hermano mayor en lo profesional y personal.

Por último, y más importante, me gustaría dedicar esta tesis doctoral a mi familia. Gracias por ser mi principal apoyo en todo momento.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# **INDICE**

CAPÍTULO 1.....	1
Marco teórico.....	1
Reseña histórica de la diabetes.....	3
Diabetes, diagnóstico y clasificación. ....	4
Epidemiología. ....	6
Factores de riesgo de la diabetes.....	8
Factores de riesgo no modificables:.....	8
Factores de riesgo modificables: .....	9
Influencia social y económica de la diabetes .....	10
Complicaciones de la diabetes .....	13
Complicaciones agudas.....	13
Hipoglucemia: .....	13
Hiperglucemia: .....	14
Coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico: .....	15
Acidosis láctica:.....	15
Complicaciones crónicas .....	15
Complicaciones macroangiopáticas .....	16
Arterioesclerosis .....	16
Cardiopatía isquémica .....	17
Enfermedad vascular periférica .....	17
Enfermedad cerebrovascular .....	18
Complicaciones microangiopáticas .....	18
Retinopatía diabética .....	18
Nefropatía diabética.....	20
Alteraciones de la piel.....	21
Alteraciones bucales.....	21
Neuropatía diabética.....	22
CAPÍTULO 2.....	27
Pie Diabético. ....	27
Fisiopatología del pie diabético .....	29
Afectación de la neuropatía diabética en los pies.....	30
Afectación de la neuropatía sensitiva.....	30
Afectación de la neuropatía motora .....	31
Afectación de la neuropatía autónoma.....	31
Clasificación del pie diabético .....	34

Clasificación de Meggitt-Wagner .....	34
Clasificación de Universidad de Texas .....	34
Clasificación PEDIS .....	35
Complicaciones del pie diabético .....	39
Úlcera del pie diabético.....	39
Úlcera neuropática .....	40
Úlcera isquémica.....	40
Úlcera neuroisquémica.....	40
Infección de úlceras en el pie diabético .....	43
Mal perforante plantar.....	46
Neuroartropatía de Charcot .....	47
Manifestaciones clínicas de la neuroartropatía de Charcot.....	48
Amputaciones en el pie diabético .....	49
CAPÍTULO 3.....	55
Evaluación en Salud. ....	55
Variable de resultado .....	57
AGREE II .....	58
PRISMA .....	58
CASP .....	59
COSMIN.....	61
Evaluación en salud .....	64
CAPÍTULO 4.....	69
Metodología de la investigación científica. Conceptos básicos. ....	69
Metodología de la investigación científica. Conceptos básicos.....	71
Clasificación de los tipos de estudio en la investigación: .....	71
Guías de Práctica Clínica (GPC) .....	75
Justificación de la tesis.....	77
Preguntas de investigación .....	78
Objetivos de la tesis .....	78
CAPÍTULO 5.....	81
Material, Método y Resultados.....	81
Material y Método: .....	83
Tipo de estudio:.....	83
Estrategia de búsqueda: .....	83
Criterios de elegibilidad: .....	84
Criterios de inclusión: .....	84

Criterios de exclusión: .....	84
Evaluación de la calidad: .....	84
Resultados.....	85
Evaluación del pie diabético .....	89
Cribado de la extremidad inferior.....	90
Pie de Charcot .....	90
Calzado terapéutico .....	91
Descarga de presión .....	91
Desbridamiento .....	92
Apósitos .....	92
Antibioterapia .....	93
Tratamientos adyuvantes .....	94
Dolor neuropático.....	95
Equipo multidisciplinar.....	95
Educación sanitaria en diabetes.....	96
Material y método .....	96
Tipo de estudio:.....	96
Estrategia de búsqueda: .....	97
Criterios de elegibilidad: .....	97
Criterios de inclusión: .....	97
Criterios de exclusión: .....	97
Selección de artículos: .....	98
Extracción de datos:.....	98
Resultados.....	98
Fiabilidad de los cuestionarios .....	105
Validez de los cuestionarios .....	106
CAPÍTULO 6.....	111
Discusión.....	111
CAPÍTULO 7.....	127
Fortalezas y Debilidades.....	127
Fortalezas y debilidades.....	129
CAPÍTULO 8. Capacidades adquiridas y prospectiva.....	131
Prospectiva .....	133
CAPÍTULO 9.....	135
Conclusión / Conclusion.....	135
CAPÍTULO 10.....	143

Resumen / Summary .....	143
CAPÍTULO 11.....	177
Referencias. ....	177
CAPÍTULO 12.....	207
Anexos.....	207
ANEXO 1: The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE II) .	209
ANEXO 2: PRISMA 2020 Checklis.....	211
ANEXO 3: Artículo “Prevention, assessment, diagnosis and management of diabetic foot based on clinical practice guidelines: A systematic review” .....	215
ANEXO 4: Artículo “Instruments of Choise for Assessments and Monitoring Diabetic Foot: A systematic Review” .....	216

## **TABLAS**

Tabla 1: Adaptados de la American Diabetes Association (10) .....	5
Tabla 2: Estimaciones y proyecciones mundiales de diabetes. Adaptado de International Diabetes Federation (7,13) .....	7
Tabla 3: Adaptado de Wilkinson et al. (69) y Gómez et al. (70).....	20
Tabla 4: Promedios de las variables de presión plantar sobre los diferentes grupos por área de la planta del pie. Melai et al. (100) .....	33
Tabla 5: Clasificación de Meggit-Wagner (101,102).....	34
Tabla 6 Clasificación de Universida de Texas (95,96).....	35
Tabla 7: Clasificación PEDIS de la IWGDF. Adaptado de Eschler et al. (97) .....	36
Tabla 8: Diferencias entre úlceras neuropáticas, isquémicas y neuroisquémicas. Adaptado de Pie Diabético. Guía para la práctica clínica (128).....	42
Tabla 9: Características clínicas útiles para determinar la severidad de la infección... 45	
Tabla 10: Clasificación clínica de la infección del pie diabético. Adaptado de Frykberg et al (47) .....	45
Tabla 11: Flujograma PRISMA. Adaptado de Liberati et al. (154) .....	59
Tabla 12:CASP Checklist (151,152) traducido al español .....	60
Tabla 13: Clasificación de los tipos de investigación médica según Röhrig. Adaptado de Röhrig et al (139). .....	72
Tabla 14: Diferencias entre documentos secundarios según Ressing. Adaptado de Ressing et al. (143).....	74
Tabla 15: Estratificación de niveles de evidencia (84).....	85
Tabla 16: Estratificación de grados de recomendación (84).....	85
Tabla 17: Tabla resumen con los porcentajes de resultados de AGREE II de las GPC seleccionadas.....	87
Tabla 18: Niveles de evidencia y grados de recomendación de las GPC seleccionadas .....	88
Tabla 19: Resultados de análisis de verificación de estudios de diagnóstico del Programa de evaluación crítica (CASP) (151,152) de los artículos seleccionados... 100	
Tabla 20: Características estructurales de los PROM seleccionados.....	101
Tabla 21: Propiedades de medición y características psicométricas de las PROM seleccionadas.....	103
Tabla 22: The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE II) (187) .....	209
Tabla 23: PRISMA 2020 Checklist (150,154).....	211



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## **FIGURAS**

Ilustración 1: Cantidad total calculada de adultos (de entre 20 y 79 años) con diabetes en 2019 (7) .....	6
Ilustración 2: Formas clínicas de la Neuropatía diabética .....	22
Ilustración 3: Alteraciones del pie diabético. Adaptado de Boulton et al (23).....	32
Ilustración 4: Evolución de úlcera diabética (neuroisquémica) en pulpejo del tercer dedo del pie derecho .....	411
Ilustración 5: Predisposición del pie de sufrir úlceras diabéticas. Adaptado de Melai y BM (101,102).....	43
Ilustración 6: Paciente diabética que presenta mal perforante plantar en pulpejo del primer dedo en estadios iniciales.....	46
Ilustración 7: Factores de riesgo y mecanismo de ulceración y amputación (118) ....	500
Ilustración 8: Amputación transfalángica de primer dedo en paciente con diabetes tipo II. ....	511
Ilustración 9: Amputación transmetatarsiana del pie en paciente con Diabetes tipo II.	51
Ilustración 10: Flujograma PRISMA (150) para artículo Prevention, assessment, diagnosis and management of diabetic foot based on clinical practice guidelines.....	86
Ilustración 11: Flujograma PRISMA (150) del artículo “Diabetic foot disease: a systematic literature review of patient-reported outcome measures”. ....	99
Ilustración 12: Línea de tendencia de fiabilidad (test-retest) de evaluación de pacientes con pie diabético.....	107
Ilustración 13: Línea de tendencia de consistencia interna (test-retest) de los cuestionarios para la evaluación de pacientes con pie diabético. ....	107



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## **ABREVIATURAS**

ACV	Accidentes cerebrovasculares
AGREE II	The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
AMIR	Anomalías microvasculares intrarretinianas
CAD	Cetoacidosis diabética
CASP	Critical Appraisal Skills Programme
CI	Consistencia interna
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CLI	Isquemia Crítica de los miembros inferiores
COSMIN	Consensus-based Standards for the selection of health status Measurement Instruments
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DN	Neuropatía diabética
ECA	Ensayos clínicos aleatorizados
ECV	Enfermedad cardiovascular
ELA	Esclerosis lateral amiotrófica
EVC	Enfermedad vascular cerebral
EVP	Enfermedad vascular periférica (también EAP o PAD)
GPC	Guías de Práctica Clínica
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
IAM	Infarto agudo de miocardio
ICC	Coeficiente Correlación Interclase
IDSA	Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas
IMC	Índice de masa corporal
ISOQOL	Sociedad internacional de investigación en calidad de vida
ITB	Índice tobillo-brazo
IWGDF	International Working Group of the Diabetic Foot
KMO	test de Kaiser-Meyer-Olkin
MDMD	Minimum Detectable Measurement Difference
NCG	National Guideline Centre
NFD	Nefropatía diabética
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NT	

N/S	Nefropatía terminal
OCOM	No sabe, no contesta
OGTT	Medidas de resultado clínico objetivas
OMS	Prueba de tolerancia a la glucosa oral
PD	Organización Mundial de la Salud
PRISMA	Pie diabético
PRO	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
PROM	Resultados informados por el paciente
RD	Medidas de resultado informadas por el paciente
RNAO	Retinopatía diabética
SEM	Registered Nurses' Association of Ontario
SIGN	Standard Error of Measurement
SIRS	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TCC	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
TPA	Tratamiento mediante yeso de contacto total Articulación tibio-peronea-astragalina



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# **CAPÍTULO 1.**

## **Marco teórico.**



## Reseña histórica de la diabetes

Aunque la primera referencia escrita corresponde al papiro encontrado por George Ebers cerca de las ruinas de Luxor (1873) fechado en 1553 a.C. lo cierto es que se han encontrado documentos pertenecientes a los antiguos egipcios fechados hace más de 3000 años en los que se describen características clínicas similares a la diabetes mellitus.

El término “diabetes”, que en griego significa “correr a través” fue descrito por primera vez por el médico turco Areteo de Capadocia (81-138 d.C.) y hacía referencia a la abundante eliminación de agua, que en aquella época se atribuyó a un fallo de los riñones. Posteriormente, el inglés Thomas Willis en 1675 añadió la palabra “mellitus” que significa dulce de miel haciendo referencia a la dulzura de la orina de los pacientes que presentaban esta patología.

En 1776 Dobson demostró por primera vez la presencia de un exceso de azúcar en la orina y sangre.

En 1857 Claude Bernard definió el papel del hígado en la glucogénesis y que la diabetes era producida por un exceso en la producción de glucosa. A raíz de estos acontecimientos, en 1889 Mering y Minkowski describen la importancia del páncreas en el desarrollo de la diabetes. En 1910, Edward Sharpey-Schafer descubrió por primera vez una sustancia producida por el páncreas a la que llamó “insulina”.

Estos dos descubrimientos realizados por Mering y Minkowski y, Edward Sharpey-Schafer, posteriormente, fueron la base utilizada por Frederick Banting y Charles Best en 1921 para describir el uso clínico de la insulina y la posibilidad de aislar la insulina, lo que abrió por primera vez la posibilidad de encontrar un tratamiento. Banting y Best extrajeron insulina del páncreas de perros y la inyectaron en otros animales y observaron que los niveles de glucosa disminuían.

En 1922, Leonard Thompson está descrito como el primer paciente al que se le administró insulina como tratamiento para una diabetes severa.

Más tarde, en 1955 tras finalizar los ensayos con éxito comenzó la comercialización de la Tolbutamida y Carbutamida, los primeros fármacos hipoglucemiantes administrados por vía oral, mientras que la Metformina se desarrolló en 1955 (1–3).

## **Diabetes, diagnóstico y clasificación.**

La Diabetes Mellitus (DM) es una patología que afecta a millones de personas a nivel mundial (4). La DM describe un grupo de enfermedades metabólicas, cuyo hallazgo común es un aumento de los niveles de glucosa en sangre debido a que el páncreas no produce suficiente insulina o el organismo no puede utilizarla de forma eficaz, conocido este trastorno como hiperglucemia (5). Esta enfermedad está asociada con el desarrollo de complicaciones propias del avance y progreso de la enfermedad, lo cual provoca que la diabetes sea una de las patologías más importantes en la actualidad y que ocasiona un mayor coste económico, sanitario y social (6,7).

El diagnóstico precoz de la diabetes mellitus resulta fundamental para evitar las complicaciones desarrolladas por la enfermedad. El diagnóstico de diabetes se basa en la glucosa en ayunas, la prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) o la hemoglobina glicosilada (HbA1c) (5).

La glucemia basal en sangre resulta ser una prueba eficaz, con una sensibilidad aceptable (56-59%) y una especificidad alta (96-98%), además de ser una prueba de bajo coste (8).

Sin embargo, en los últimos años se ha recomendado que el diagnóstico de la diabetes se realice a través de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) mellitus si sus valores son de al menos el 6,5% o más en dos ocasiones (9).

Para la realización de la prueba debe llevarse a cabo siguiendo un método certificado por el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) y normalizado por la Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (9,10).

La HbA1c, en comparación con la glucosa plasmática en ayunas, ofrece algunas ventajas y desventajas. La principal ventaja de la HbA1c es que no es necesario realizar ayuno. Además, tiene una mayor estabilidad preanalítica y disminuye las perturbaciones durante los periodos de enfermedad y estrés (9,10).

La desventaja de la HbA1c reside la deficiente correlación entre la HbA1c y la glucosa media en algunos individuos. Además, los niveles de HbA1c en pacientes con algunas formas de anemia y hemoglobinopatías pueden inducir a error. Además, también tiene un mayor coste y la disponibilidad para realizar esta prueba puede suponer un inconveniente en algunos países (9,10).

Aquellas personas que presenten un volumen anormal de glóbulos rojos, como por ejemplo embarazadas o pacientes con anemias por hemólisis y deficiencia de hierro se debe realizar el diagnóstico de la diabetes siguiendo exclusivamente los criterios de medición de glucosa (9,10). En la tabla 1 se detallan los criterios para el diagnóstico de la diabetes mellitus (9,10).

Criterios diagnósticos de la diabetes mellitus	
I	HbA1c $\geq$ 6,5%. La prueba debe realizarse en un laboratorio usando un método certificado por el NGSP y estandarizado por un ensayo del DCCT.
II	Glicemia plasmática en ayunas $\geq$ 126mg/dl (7 mmol/l). El ayuno se define como ausencia de ingesta calórica durante por lo menos 8 horas*.
III	Síntomas clásicos de diabetes y glicemia al azar en plasma venoso $\geq$ 200mg/dl (11.1 mmol/l)*.
IV	Glucosa en plasma $\geq$ 200mg/dl (11.1 mmol/l) a las 2 horas durante un TTOG. La prueba debe realizarse según lo descrito por la OMS, utilizando una carga de glucosa equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua*.
* En ausencia de hiperglucemia inequívoca, los criterios 1, 2 y 3 debe ser confirmados repitiendo la prueba. DCCT: Ensayo-control y complicaciones de Diabetes; HbA1C: hemoglobina glucosilada; OMS: Organización Mundial de la Salud; NGSP: Programa Nacional de Normalización de Glicohemoglobina	

La diabetes mellitus se clasifica en 4 tipos:

La diabetes tipo 1 está causada por una reacción autoinmune. Se trata de un trastorno de la secreción de insulina a través de la destrucción de las células beta pancreáticas que hace que el páncreas no produzca la insulina necesaria y suele aparecer en edades tempranas (5,11,12).

La diabetes tipo 2 es la forma más común de diabetes. Se trata de una disminución en el efecto de la insulina debido a que el organismo desarrolla resistencia a la insulina (5). Los factores predisponentes de este tipo de diabetes son la inactividad física, sobrepeso, y antecedentes familiares (7). Los trastornos funcionales están presentes en diversas formas mucho antes de la manifestación clínica de la diabetes sola o en el contexto de un síndrome metabólico con un mayor riesgo de consecuencias macrovasculares (5).

La diabetes gestacional es un trastorno de tolerancia a la glucosa debido a que las hormonas de la placenta disminuyen la acción de la insulina y se desarrolla durante el embarazo (5,7). Normalmente aparece a partir de la semana 20 de gestación. Si ocurre antes de la semana 20 de gestación, existe una alta probabilidad de que la diabetes

mellitus se desarrollase antes del embarazo pero no se hubiera diagnosticado previamente (5).

Existen, además, otras formas específicas de diabetes que incluyen enfermedades del páncreas como puede ser la Pancreatitis, hemocromatosis, traumatismos, intervenciones quirúrgicas, tumores o fibrosis quística. Además, también puede deberse a otras alteraciones, como puede ser el caso del Síndrome de Cushing (5).

## Epidemiología.

A nivel epidemiológico, en 2021 el número de personas diagnosticadas de diabetes mellitus fueron 537 millones con edades comprendidas entre 18-79 años de edad (7,13). La prevalencia mundial de esta enfermedad se ha disparado en los últimos treinta años y se espera que siga creciendo pasando del 10,6% actual (13) hasta el 11,4% en 2045 y alcanzando la cifra de 730,3 millones (13) de personas en 2045 (4,7,13–15). En la Ilustración 1 se puede observar la distribución del número de personas diagnosticadas de diabetes mellitus divididos por países de todo el mundo.

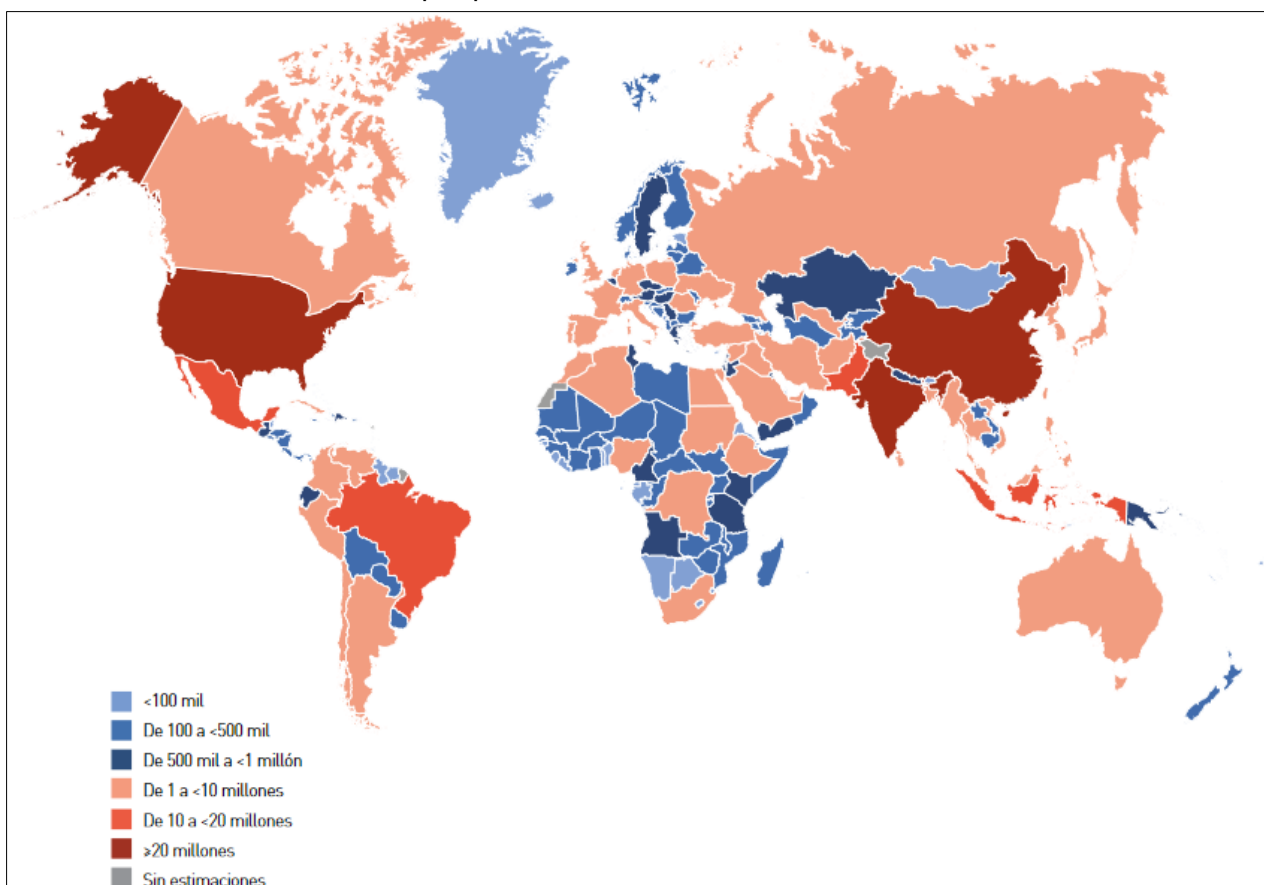


Ilustración 1: Cantidad total calculada de adultos (de entre 20 y 79 años) con diabetes en 2019 (7)

En Europa se espera que la incidencia de diabetes aumente rápidamente, de 61 millones de casos en 2021(13) y una prevalencia del 9,2% (13) a un valor previsto de 69 millones de casos para 2045 en Europa (13), especialmente en países de ingresos bajos y medianos, lo que tiene un impacto de costos extremadamente fuerte en todos los sistemas de salud pública (7,13,16).

En España la prevalencia es de 14,8% de la población (13), habiendo por tanto 5,3 millones de personas diagnosticadas de DM (13,17).

*Tabla 2: Estimaciones y proyecciones mundiales de diabetes. Adaptado de International Diabetes Federation (7,13)*

Estimaciones y proyecciones mundiales de diabetes			
Descripción breve	2021	2030	2045
Total de población mundial	7,9 mil millones	8,6 mil millones	9,5 mil millones
Población adulta (20-79 años)	5,1 mil millones	5,7 mil millones	6,4 mil millones
<b>Diabetes (20-79 años)</b>			
Prevalencia mundial <sup>2</sup>	10,5%	11,3%	12,2%
Número de personas con diabetes	536,6 millones	642,7 millones	783,2 millones
Número de muertes por diabetes	6,7 millones	-	-
Total de gastos en salud para la diabetes <sup>1</sup>	966 mil millones de USD	1,028 billones de USD	1,054 billones de USD
<b>Hiperglucemia en el embarazo (20-49 años)</b>			
Proporción de nacidos vivos afectados	16,7%	-	-
Cantidad de nacidos vivos afectados	21,1 millones	-	-
<b>Tolerancia anormal a la glucosa (20-79 años)</b>			
Prevalencia mundial <sup>2</sup>	10,6%	11%	11,4%
Número de personas con tolerancia anormal a la glucosa	541 millones	622,7 millones	730,3 millones
<b>Diabetes tipo 1 (0-19 años)</b>			
Número de niños y adolescentes con diabetes tipo 1	1.200.000	-	-
Cantidad de diagnósticos nuevos por año	184.100	-	-
<sup>1</sup> Se asume que los gastos en salud para las personas con diabetes representan una media dos veces más alta que las personas sin diabetes.			
<sup>2</sup> Prevalencia ajustada por edad.			

## **Factores de riesgo de la diabetes**

La diabetes está considerada como una enfermedad multifactorial donde intervienen factores genéticos, inmunológicos y ambientales (18,19).

La diabetes de tipo 1 es fruto de una reacción autoinmune mediada por los linfocitos T y está definido por factores genéticos y ambientales, que desencadenan una destrucción selectiva de las células  $\beta$  del páncreas (18–20).

La diabetes de tipo 2, al igual que la DM1, está mediada por factores genéticos y ambientales, pero el factor que ejerce mayor influencia es la predisposición genética que presentan los individuos. Los factores ambientales, en la DM2, intervienen sobre la resistencia a la insulina y en la disfunción de las células  $\beta$ ; estos factores presentan un importante papel en la DM2 debido a que son los únicos que se pueden modificar para reducir el riesgo de desarrollar diabetes (18–20).

### **Factores de riesgo no modificables:**

**Edad:** la prevalencia de la diabetes mellitus de tipo 2 aumenta considerablemente con la edad, de forma especial a partir de los 50 años, superando el 20% a partir de los 80 años (21,22).

**Sexo:** los hombres tienen mayor prevalencia en la franja de edad comprendida entre 30-69 años; sin embargo, las mujeres tienen mayor predisposición a sufrir DM2 a partir de los 70 años (21,22).

**Raza/etnia:** el riesgo de presentar diabetes de tipo 2 es mayor en la población hispana, asiática, afro-caribeños y grupos nativos americanos (indios prima y los micronesios) que en los de raza caucásica (23,24).

**Antecedentes de diabetes mellitus de tipo 2 en un familiar de primer grado:** las personas con algún progenitor con DM2 tienen 2,5 veces más riesgo de padecer diabetes. Este riesgo aumenta cuanto más familiares presentan la enfermedad (20,24).

**Antecedentes de diabetes mellitus gestacional:** las mujeres que sufren diabetes gestacional durante los meses de embarazo tienen 7 veces más de riesgo de desarrollar DM2 que las mujeres que tienen un embarazo normoglucémico (25,26).

- Síndrome del ovario poliquístico: las mujeres que presentan ovarios poliquísticos tienen un alto riesgo de padecer diabetes mellitus gestacional, hipertensión inducida para el embarazo y sufrir un parto prematuro (20,27).

### **Factores de riesgo modificables:**

- Obesidad: La obesidad está considerada la primera causa de desarrollo de diabetes de tipo 2, siendo la principal causa de diabetes en más del 80% de la DM2 (20,28).
- El índice de masa corporal (IMC) está directamente relacionado con el riesgo de padecer diabetes de tipo 2. Cada kilogramo de sobrepeso aumenta un 4.5% el riesgo de padecer diabetes en los siguientes 10 años (7,29,30).
- Además de ello, la distribución de la grasa corporal también define el riesgo de desarrollar diabetes, puesto que la obesidad central presenta mayor riesgo que la obesidad periférica debido a que el tejido adiposo intraabdominal es más activo a nivel metabólico que el tejido adiposo periférico (7,29).
- Dieta: La valoración de la dieta de forma independiente del IMC resulta bastante difícil de comprobar. Sin embargo, sí existe relación entre los países que utilizan los hidratos de carbono simples y grasas como base de su alimentación y el aumento del riesgo de desarrollar diabetes mellitus (31). Las dietas basadas en la ingesta de frutas, verduras, aves, pescado y cereales integrales tienen una ligera reducción del riesgo de padecer diabetes. Se ha demostrado que la dieta mediterránea, caracterizada por un alto contenido de verduras, frutas, cereales y el aceite de oliva como principal fuente de grasa, es capaz de reducir el riesgo de padecer DM2 hasta un 40%, sin necesidad de bajar de peso (32,33).
- Actividad física: El ejercicio físico se relaciona de forma inversa con el riesgo de desarrollar diabetes mellitus. El ejercicio conlleva un descenso de la incidencia de la diabetes, mejora la sensibilidad a la insulina y contribuye a mejorar el metabolismo hidrocarbonado (7,18,34).

- La práctica de ejercicio físico de forma regular (más de 54 minutos durante 3-5 días a la semana) presentan un menor riesgo de desarrollar alteraciones del metabolismo de la glucosa y ha demostrado ser una medida preventiva de la diabetes (7,18,34).
- Sin embargo, el sedentarismo aumenta el riesgo de desarrollar diabetes. El hecho de ver la televisión de forma continua aumenta el riesgo de padecer un metabolismo anormal de la glucosa en un 7% en los hombres y un 18% en las mujeres(35). Por el contrario, 30 minutos al día de aumento en la actividad física produce una reducción del riesgo de padecer un metabolismo anormal de la glucosa en un 11% en los hombres y un 10% en las mujeres (34,35).
- Tabaquismo: los fumadores presentan un riesgo entre 1.2-2.6 veces mayor de desarrollar diabetes en comparación con los no fumadores. La exposición a la nicotina afecta a la composición corporal, la sensibilidad a la insulina y a las células  $\beta$  del páncreas. Además, al igual que con el IMC, el riesgo de desarrollar aumenta de forma directa en relación al número de cigarrillos que se consumen (7,36).

## **Influencia social y económica de la diabetes**

La diabetes es una de las patologías más costosas y que mayor relevancia tiene en la salud pública en la actualidad. La diabetes supone una gran carga a nivel de atención sanitaria y económicamente a nivel mundial. La influencia que supone esta enfermedad en materia económica pueden medirse a través de los costes directos (aquellos que hacen referencia a la prevención, diagnóstico y tratamiento de la diabetes) y costes indirectos relacionados con la pérdida de producción de bienes y servicios derivados de la enfermedad (bajas laborales, prestaciones por incapacidades, jubilaciones anticipadas, etc) (8,37).

En España, la atención a pacientes con diabetes supone un gasto aproximado de 5.809 millones de euros (38,39), lo que supone un 8.2% del gasto total del Sistema Nacional de Salud (38,39).

Del gasto total derivado de la diabetes, el 38-42% se destinaron a medicamentos para el tratamiento de la diabetes (aproximadamente 2.232 millones de euros), el 32-33% fue

destinado a la atención hospitalaria (aproximadamente 1.934 millones de euros) y el 25.6% a la atención ambulatoria (aproximadamente 1.400 millones de euros) (39,40).

Respecto al gasto económico que supone la diabetes mellitus, se debe diferenciar entre los distintos tipos existentes de diabetes. En relación diabetes de tipo 1, se deben diferenciar dos etapas: la primera etapa en la cual se realiza el diagnóstico de la enfermedad y los recursos utilizados por estos pacientes son principalmente en concepto de fármacos y autoanálisis y supone un gasto de 2.963€ año/paciente. La segunda etapa de los pacientes con diabetes de tipo 1 se debe diferenciar entre la aparición o no de complicaciones agudas o crónicas asociadas a la enfermedad, suponiendo un coste que oscila entre 1.365-3.311€ año/paciente (41-43). En relación a la diabetes de tipo 2, se comporta de forma diferente a la de tipo 1 debido a que muchos pacientes presentan complicaciones derivadas con la enfermedad en el momento del diagnóstico de la diabetes, por lo que desde el momento del diagnóstico comienzan a utilizar recursos para tratar las complicaciones agudas o crónicas aparecidas (40,42-44). La diabetes de tipo 2 supone un coste que oscila entre 1.305-1473€ año/paciente, aumentando esta cifra hasta 4.278€ cuando los pacientes presentan una evolución mayor a 10 años de la enfermedad debido a las complicaciones crónicas que aparecen (38,40-44).

El coste anual sanitario de un paciente con diabetes se estima en 1305.15€, aumentando a 1.403€ si presenta complicaciones microvasculares y 2.022€ si presenta complicaciones macrovasculares y 2.133€ si presenta complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares. De forma específica, si se desglosan los gastos se observa que el 28.6% de esa cantidad (373.27€) está destinado al control de la diabetes, por lo que si se extrapolan los datos al número total de pacientes con diabetes se observa la magnitud de la gravedad de esta enfermedad en materia económica (40).

El coste de las complicaciones de la diabetes se estima en unos 2.143 millones de euros (39). Dentro de las complicaciones de la diabetes, el pie diabético supone una de las complicaciones más costosas de la diabetes mellitus, destinándose a esta complicación más del 33% de los presupuestos totales destinados a la diabetes. Dentro del pie diabético, el tratamiento de úlceras diabéticas y amputaciones precedidas por úlceras diabéticas suponen unos costes totales, directos e indirectos asociados, de entre 10.000-13.835€ y suponen el 14% de los costes totales destinados a la hospitalización de personas con diabetes mellitus (39,40,44,45).

Esta problemática muestra el grave problema que supone para la sociedad la diabetes mellitus, más sabiendo además que el 70% de las extremidades inferiores están relacionadas con la diabetes y que el 85% de las amputaciones en pacientes con diabetes están precedidas de una úlcera, por lo que los pacientes con diabetes tienen entre 10-20 veces más de riesgo de sufrir una amputación no traumática, derivada de la diabetes. Todas estas complicaciones de la diabetes mellitus no sólo afecta a la calidad de vida de los pacientes, sino que también suponen una carga económica para el sistema sanitario debido a que estas complicaciones generan un elevado gasto hospitalario y la necesidad de tratamientos de larga duración, por lo que se entiende que la estrategia básica para reducir estas cifras es el diagnóstico precoz de la enfermedad y un óptimo control de los principales factores que predisponen la evolución de esta enfermedad (39,40,44,45).

## Complicaciones de la diabetes

Las complicaciones de la diabetes suponen un amplio abanico sintomatológico que depende de una amplia variedad de factores, tanto modificables como no modificables. En líneas generales se puede afirmar que no hay una sintomatología claramente definida, aunque en la mayoría de las ocasiones, la aparición de las complicaciones clínicas suele estar precedidas por un mal control de la enfermedad y sus manifestaciones clínicas suelen incrementarse con la edad y el tiempo de evolución de la enfermedad. Las complicaciones derivadas de la diabetes se pueden clasificar en agudas y/o crónicas (23,46,47).

### Complicaciones agudas

Las complicaciones agudas más comunes en las personas con diabetes corresponden con las descompensaciones de la hiperglucemia cetoacidótica y la hiperglucémica hiperosmolar. Por suerte, estas dos complicaciones cada vez son menos frecuentes en la actualidad, aunque junto con las hipoglucemias graves, suponen las principales causas de urgencias diabéticas con ingreso hospitalario (23,46,47).

Las principales complicaciones agudas de la diabetes son:

#### Hipoglucemia:

La hipoglucemia se define como la concentración de glucosa en sangre venosa inferior a 60 mg/dl o capilar inferior a 50 mg/dl. Las causas más frecuentes de la hipoglucemia son el exceso de insulina, el ejercicio intenso durante un tiempo prolongado y la disminución del consumo o absorción de alimentos (48–51).

Normalmente, estos episodios de hipoglucemia suelen aparecer en pacientes con diabetes de larga evolución, que padecen una neuropatía autónoma o que tienen un tratamiento intensivo con insulina (48,49).

La hipoglucemia se puede dividir en tres estadios en función de la gravedad de los síntomas y signos clínicos:

- Hipoglucemia leve: la persona refiere una sintomatología relacionada con la activación de los mecanismos colinérgicos (sudoración) o adrenérgicos (palpitaciones, taquicardia, temblores, ansiedad), o con los efectos que produce

la hipoglucemia en el sistema nervioso (mareo, visión borrosa, hambre, disminución de la capacidad de concentración), pero sin que estos episodios alteren la actividad normal de la persona que sufre el episodio hipoglucémico.

- Hipoglucemia moderada: este estadio comprende aquellos episodios en los que el paciente refiere tener un deterioro de la función motora, pero es capaz de administrar por sí mismo tratamiento.
- Hipoglucemia grave: este estadio supone una hipoglucemia que desemboca en crisis convulsivas, coma o un deterioro del sistema nervioso tal que el paciente no es capaz de administrar por sí mismo tratamiento y necesita ser atendido (48,49,51).

Las principales complicaciones que desencadena la hipoglucemia son el llamado “efecto Somogy” que se debe a un síndrome hiperglucémico poshipoglucemia como respuesta contrainsular a la hipoglucemia. Además de ello pueden aparecer encefalopatía hipoglucémica, hemorragias en la retina en aquellos pacientes que sufren una retinopatía previa al episodio de hipoglucemia; accidentes cerebrovasculares (ACV) o cardiovasculares agudos (infarto de miocardio) e incluso producir daños en la corteza cerebral como consecuencia de sucesivos episodios de hipoglucemia graves (7,23,52).

### **Hiperglucemia:**

La hiperglucemia es un episodio consecuencia del déficit, relativo o absoluto, de insulina. Estos episodios inducen a los pacientes a una cetoacidosis diabética, a un síndrome de hiperglucemia hiperosmolar o a una mezcla de ambos (49,53–55).

La cetoacidosis diabética (CAD), como hemos comentado anteriormente, se produce debido a un déficit de insulina que se acompaña con una hiperglucemia superior a 300 mg/dl, acidosis con un pH inferior a 7.3, cetonemia con cetonas totales, o cuerpos cetónicos, en suero superior a 3 mmol/l o bicarbonato sérico inferior a 15 meq/l (53,54).

La cetoacidosis diabética es más frecuente en diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) y suele afectar al 2-5% de pacientes con DM1 al año; aunque también pueden aparecer en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 debido a situaciones de estrés (7,53,54).

### **Coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico:**

El coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico se trata de la complicación metabólica aguda más frecuente en los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, especialmente en mayores de 60 años (53,54).

### **Acidosis láctica:**

La acidosis láctica es de una complicación metabólica poco frecuente en la diabetes; no se trata de una descompensación hiperglucémica, sino de una descompensación aguda debido generalmente a una disminución del aporte de oxígeno, una disfunción miocárdica o una infección (53,54).

### **Complicaciones crónicas**

Las complicaciones crónicas derivadas de la diabetes se pueden subdividir en dos categorías. Por un lado, se encuentran las complicaciones microangiopáticas, también llamadas manifestaciones específicas de la diabetes; por otro lado, se encuentran las complicaciones macroangiopáticas (23,46,47,56,57).

Estas complicaciones se originan debido a la hiperglucemia mantenida. Durante este proceso, la glucosa y las proteínas se unen mediante un mecanismo no mediado por enzimas que dará lugar a los efectos de atrapamiento irreversible de las proteínas. La anexión de la glucosa con estas proteínas tienden a acumularse en las paredes vasculares, estrechando por tanto los vasos sanguíneos y provocando además un engrosamiento de la pared vascular que produce la pérdida de la elasticidad de los vasos y un aumento de la resistencia y permeabilidad de estos (23,46,47,56,57).

Como consecuencia de este proceso la membrana de los vasos se ve alterada, produciendo una interferencia con el autoensamblaje de la propia membrana y una degradación enzimática que da lugar a las complicaciones microangiopáticas y/o macroangiopáticas de la diabetes en función de la afectación que produzca (23,46,47,56,57).

De forma generalizada, se puede decir que las complicaciones macroangiopáticas o macrovasculares son más frecuentes en la diabetes mellitus de tipo 2 debido a que la arteriopatía periférica suele aparecer más en este tipo. Mientras, que las complicaciones

microangiopáticas o microvasculares suelen aparecer más en la diabetes mellitus de tipo 1 debido a que existe una mayor disminución del flujo capilar y esclerosis (23,47).

### **Complicaciones macroangiopáticas**

Las complicaciones macroangiopáticas producen una arterioesclerosis de los vasos sanguíneos medianos y de gran calibre. En este grupo se engloba la enfermedad cardiovascular (ECV). Las principales manifestaciones en los pacientes con diabetes son las cardiopatías isquémicas, insuficiencia cardíaca, la enfermedad vascular periférica (EVP) y la enfermedad vascular cerebral (EVC) (54,57–61).

Los pacientes con diabetes, especialmente aquellos con diabetes de tipo 2 presentan un alto riesgo de padecer alguna enfermedad cardiovascular debido a la hiperglucemia y a las enfermedades asociadas a la diabetes, por lo que agrava el pronóstico de la patología (54,57,58). En España, la incidencia acumulada de enfermedad cardiovascular (angina e infarto de miocardio) en pacientes con diabetes oscila entre 14.7-17% (62).

Las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con diabetes se deben a las enfermedades cardiovasculares. Los pacientes con diabetes presentan entre 2-3 veces más riesgo de padecer enfermedad cerebrovascular o coronaria que la población general y, este riesgo, se multiplica por 5 en cuanto a enfermedad vascular periférica (54,58,59).

### **Arterioesclerosis**

La arterioesclerosis se trata de la afección arterioesclerótica de vasos medianos y de gran calibre. La arterioesclerosis afecta de igual forma a personas con o sin diabetes; sin embargo, en los pacientes con diabetes tiene un inicio más precoz, de mayor gravedad y con peor pronóstico. La arterioesclerosis produce una afectación del endotelio que unido a una hiperglucemia (especialmente en diabetes de tipo 2) hace que se acumule la glucosa y los ácidos grasos libres obstruyendo el flujo sanguíneo y provocando que en el endotelio haya menos óxido nítrico, que es la sustancia que permite la vasodilatación arterial y termina produciendo una obstrucción vascular (54,57–61,63).

## **Cardiopatía isquémica**

La cardiopatía isquémica se trata de una alteración que puede estar presente en el momento del diagnóstico de la diabetes, especialmente en los diabéticos de tipo 2, aunque la diabetes mellitus incrementa el riesgo entre 2-5 veces de padecer cardiopatía isquémica respecto a la población general. Las manifestaciones clínicas son similares a las personas sin diabetes, es decir, insuficiencia cardíaca, angina, infarto agudo de miocardio y muerte súbita. Sin embargo, existen algunas peculiaridades en las manifestaciones clínicas:

Ángor e infarto agudo de miocardio (IAM): suele presentar sintomatología clásica, aunque los principales síntomas clínicos son sudoración, náuseas, vómitos, astenia, disnea o síncope. Los pacientes con diabetes presentan una incidencia 3 veces mayor que la población general de presentar un infarto agudo de miocardio y mayor riesgo de presentar shock cardiogénico e insuficiencia cardíaca tras el infarto.

Cardiopatía isquémica silente: no existe sintomatología clínica y se diagnostica por medio de un electrocardiograma, Holter o mediante pruebas de esfuerzo. Los pacientes con diabetes tienen un mayor riesgo de padecer cardiopatías que la población general, por lo que se recomienda realizar un electrocardiograma al año.

Insuficiencia cardíaca: Los pacientes con diabetes presentan una incidencia 5 veces mayor que la población general de presentar insuficiencia cardíaca (54,58,59,61,64).

## **Enfermedad vascular periférica**

La enfermedad vascular periférica o enfermedad arterial periférica (EVP, EAP o PAD), se trata de un trastorno circulatorio que engloba a todas las enfermedades de los vasos sanguíneos fuera del corazón y las enfermedades de los vasos linfáticos. Se caracteriza por un estrechamiento de los vasos sanguíneos y las principales son la aterosclerosis o depósitos de grasa que disminuyen el flujo sanguíneo, especialmente de los pies y piernas. Los principales síntomas de la enfermedad son pies fríos, disminución o ausencia de pulsos, pérdida de vello, atrofia de los tejidos subcutáneos y dolor. EL dolor puede presentarse desde una claudicación intermitente al dolor en reposo (isquemia crítica de los miembros) (65,66).

La diabetes es una de las principales responsables de la enfermedad arterial periférica debido a la afectación macrovascular y microvascular. Se calcula que una de cada 3

personas con diabetes y mayor de 50 años padecen PAD. Los pacientes con diabetes presentan una incidencia 2-4 veces mayor que la población general de presentar claudicación intermitente y 5 veces más de posibilidades de sufrir una amputación si padecen PAD. El mecanismo de diagnóstico es mediante el índice tobillo-brazo (ITB), que es una prueba fácil, indolora y presenta una alta sensibilidad (>90%) y especificidad (>98%) (65,66).

### **Enfermedad cerebrovascular**

Las enfermedades cerebrovasculares que afectan a la diabetes incluyen patologías tanto macrovasculares como microvasculares. Por un lado, enfermedad macrovascular inducida por la diabetes mellitus puede producir una isquemia cerebral a través de la arterioesclerosis de las arterias carótidas y cerebrales. Por otro lado, las complicaciones microvasculares a través de la alteración de vasos de pequeño calibre produce una afectación neurodegenerativa de los capilares cerebrales pudiendo provocar una oclusión vascular y accidente cerebrovascular (59).

### **Complicaciones microangiopáticas**

Las complicaciones microangiopáticas, también llamadas manifestaciones específicas de la diabetes. En este grupo se encuentran la retinopatía diabética, la nefropatía diabética, la neuropatía diabética, alteraciones bucales y de la piel.

### **Retinopatía diabética**

La retinopatía diabética (RD) se trata de la afección de la microvascularización retiniana. Esta afección la presentan un elevado porcentaje de pacientes con diabetes de tipo 1 con más de 20 años de evolución de diabetes y más del 60% de los pacientes con diabetes de tipo 2. Actualmente, la prevalencia de la retinopatía diabética es del 25% de la población diabética (54,67,68).

Además de la afección de la retina, la diabetes puede provocar una oftalmopatía diabética afectando además de la retina, al cristalino, el iris, la córnea, el nervio óptico y al sistema oculomotor (54,67,68).

Las principales lesiones en la retinopatía diabética son (54,67–69):

- Exudados duros: se trata de acúmulos lipídicos en el espacio extracelular. Estos acúmulos son tienen un aspecto blanco-amarillento, delimitados y pueden encontrarse agrupados.
- Exudados blandos: se trata de infartos isquémicos producidos por la oclusión de arteriolas. Tienen un aspecto blanquecino, se encuentran en una localización variable, presentan límites poco delimitados.
- Anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR): se trata de ramas vasculares con trayectos anómalos, capilares dilatados y pequeñas neovascularizaciones retinianas.
- Neovascularización: se trata de cordones vasculares finos con un crecimiento y disposición desordenado que presentan una alteración de la permeabilidad vascular y que pueden encontrarse acompañados por una proliferación fibrosa.
- Hemorragias retinianas: se producen debido a que los microaneurismas se rompen de forma espontánea provocando hemorragias de forma generalmente redondeadas y regulares, que se pueden reabsorber y desaparecer en un plazo de 6 semanas a 3 meses.
- Desprendimiento de retina: se produce en estadios avanzados. En esta fase se produce una separación de la retina de su posición original debido a los tractos fibrosos (54,67–69).

La retinopatía diabética presenta 3 estadios:

- Retinopatía de origen o no proliferativa: en ella, aparecen principalmente microaneurismas, exudados duros y hemorragias (68).
- Retinopatía preproliferativa: se caracteriza por un exudado algodonoso, alteraciones venosas (duplicaciones), arteriales (estrechamientos y oclusiones) y capilares (dilataciones y tortuosidades) (68).
- Retinopatía proliferativa. Se trata del estadio más grave de la retinopatía. En este estadio aparecen neoformaciones de nuevos vasos en la retina y humor vítreo, hemorragias vítreas con proliferación de tejido fibroso y puede llegar a producir un desprendimiento de la retina (68).

El edema macular es la principal causa de pérdida de visión producida por la diabetes. El edema puede aparecer en cualquiera de los 3 estadios de la retinopatía y se caracteriza por un engrosamiento de la mácula producido por una colección de líquido (54,67,68). En la siguiente tabla (tabla 3) se puede observar una adaptación de la Escala

Internacional de gravedad de la retinopatía diabética y edema macular diabético que se realizó para facilitar la clasificación de la retinopatía diabética y edema macular diabético en el ámbito clínico (69,70).

*Tabla 3: Adaptado de Wilkinson et al. (69) y Gómez et al. (70)*

Escala Internacional de gravedad de la retinopatía diabética y edema macular diabético	
Nivel de gravedad	Hallazgos
Sin retinopatía	Sin anomalías
Retinopatía no proliferativa leve	Presencia de microaneurismas
Retinopatía no proliferativa moderada	Microaneurismas en menor número que la forma grave
Retinopatía no proliferativa severa	Presencia de 20 ó más hemorragias en 4 cuadrantes, irregularidades venosas en 2 o más cuadrantes, anormalidades microvasculares intrarretinianas en uno o más cuadrantes, sin signos de RD proliferativa.
Retinopatía proliferativa	Neovasos y/o hemorragia vítrea o retrohialoidea
Edema macular ausente	No engrosamiento retiniano en polo posterior
Edema macular presente	Engrosamiento retiniano o exudados en polo posterior: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leve: distantes a mácula.</li> <li>- Moderada: próximos.</li> <li>- Grave: afectando al centro.</li> </ul>

### Nefropatía diabética

A nivel mundial, la diabetes, la hipertensión arterial, o la combinación de ambas son las responsables de más del 80% de la nefropatía terminal (NT) y de forma directa la diabetes es responsable del 10-67% de la nefropatía. Además, las personas con diabetes tienen hasta 10 veces más que la población general de presentar una nefropatía terminal (7,71).

La nefropatía diabética (NFD) es la causa principal de insuficiencia renal en el mundo y una de las complicaciones crónicas más importantes de la diabetes (72) y aproximadamente el 20-30% de los pacientes con diabetes presentan algún signo de nefropatía (9,52,73).

Esta complicación se desarrolla produciendo un deterioro de la función renal de forma progresiva y presenta 5 estadios:

- Hipertrofia renal e hiperfiltración: se caracteriza por un aumento del tamaño renal y del flujo plasmático y se produce una elevación del filtrado glomerular.
- Lesión renal sin signos clínicos: se produce de forma progresiva tras el diagnóstico de la diabetes y se caracteriza por un aumento del espesor de la

membrana basal glomerular y puede aparecer microalbuminuria, especialmente con la práctica de ejercicio.

- Nefropatía diabética incipiente: se caracteriza por la aparición de microalbuminuria (20-200 mg/min o 30-300 mg/24 horas).
- Nefropatía diabética establecida: se caracteriza por presentar albúmina por encima de 300 mg/día y suele estar asociado con una disminución del filtrado glomerular e hipertensión arterial.
- Insuficiencia renal terminal: Suele aparecer tras 7-10 años de proteinuria persistente y se caracteriza por presentar hipertensión arterial y los marcadores de creatinina plasmática por encima de 2 mg/dl (9,52,54,72,73).

Dentro de la diabetes mellitus, la neuropatía es la complicación crónica más común. La neuropatía diabética (DN) abarca un grupo heterogéneo de síntomas con una compleja fisiopatología, que afecta tanto a los componentes somáticos, como a los autonómicos del sistema nervioso y se encuentran presentes hasta en el 50% de todos los diabéticos (4,74).

### **Alteraciones de la piel**

Existen alteraciones cutáneas asociadas a la presencia de diabetes mellitus debido a las alteraciones vasculares microangiopáticas y macroangiopáticas entre las que destacan la dermatopatía diabética, la bullosis diabeticorum, la necrobiosis lipídica, granuloma anular, lipoatrofia/lipohipertrofia, xantomas eruptivos e infecciones cutáneas (54).

### **Alteraciones bucales**

Aunque las alteraciones presentes en la boca no son complicaciones específicas de la diabetes, la presencia de esta hace que tengan peor evolución. Entre las principales implicaciones de la diabetes respecto a las patologías bucales caben destacar caries dental, candidiasis oral, síndrome de ardor bucal, aumento de las glándulas salivales y alteraciones en el sentido del gusto (54).

## Neuropatía diabética

La neuropatía diabética es la complicación crónica más frecuente en la diabetes mellitus de tipo 2. La neuropatía se encuentra presente en el 40-50% de los pacientes con diabetes tras 10 años de enfermedad, tanto los diabéticos de tipo 1 y tipo 2. La prevalencia de la neuropatía diabética aumenta de forma directa con el tiempo de evolución de la diabetes y con la edad del paciente (52).

Las formas clínicas de las neuropatías diabéticas son heterogéneas y los pacientes pueden presentar diversas formas de neuropatías e incluso cuadros mixtos. Atendiendo a sus manifestaciones clínicas, las neuropatías, como puede observarse en la Ilustración 2, pueden dividirse en dos grupos: las neuropatías somáticas y las neuropatías autonómicas (52,54,75).

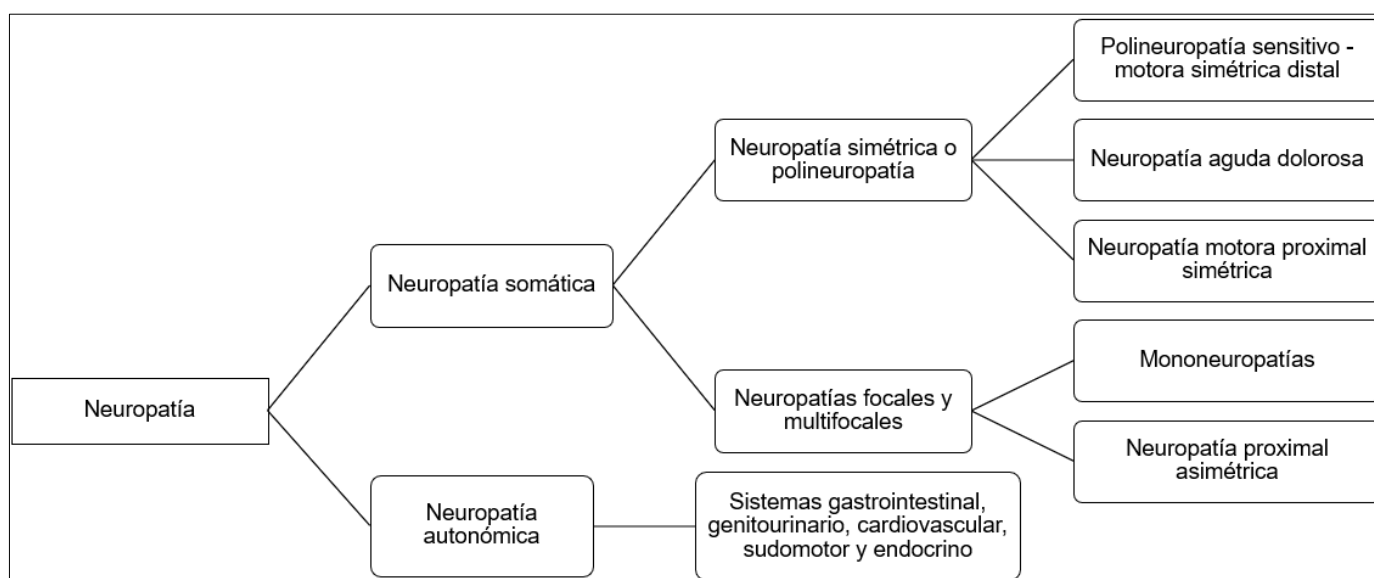


Ilustración 2: Formas clínicas de la Neuropatía diabética

**Neuropatía somática:** estas neuropatías se pueden dividir a su vez en dos grupos:

### **Neuropatía simétrica o polineuropatía:**

- Polineuropatía sensitivo-motora simétrica distal: es la neuropatía más común en pacientes con diabetes. Afecta principalmente a las extremidades inferiores y produce alteraciones sensitivas (hormigueo, hiperestesia, dolor y quemazón), alteraciones motoras (espasmos, calambres y fasciculaciones), y pérdida de la sensibilidad térmica y dolorosa (52,54,75).

Esta polineuropatía es la forma neuropática que está más implicado en el desarrollo del pie diabético, que junto con la enfermedad arterial periférica y las deformidades osteoarticulares pueden dar lugar a la aparición de las úlceras del pie diabético (52,54,75).

- Neuropatía aguda dolorosa: suele presentar un inicio agudo y afecta de forma simétrica a las zonas distales de las extremidades inferiores, especialmente a las plantas de los pies. Su sintomatología clínica característica es un dolor agudo, quemazón e hiperestesias cutáneas y suele afectar más a los hombres que a las mujeres (52,54,75).
- Neuropatía motora proximal simétrica: afecta principalmente a mayores de 50 años. Se caracteriza por presentar dolor, debilidad muscular y amiotrofia que afecta progresivamente al tercio proximal de los miembros inferiores (52,54,75).

#### **Neuropatías focales y multifocales:**

Afectan principalmente a mayores de 50 años con diabetes de larga evolución. Comienza con un dolor agudo o subagudo acompañado de afectación nerviosa en la zona del nervio afecto. Se dividen a su vez en:

- Mononeuropatías: afectan a un solo nervio.
- Neuropatía proximal asimétrica: es poco frecuente y afecta principalmente a pacientes con diabetes mal controlada mayores de 60 años. Se caracteriza por un dolor agudo o subagudo intenso en la cara anterior del muslo. Además, puede aparecer también en la zona lumbar y glúteos y se acompaña con debilidad muscular y amiotrofia (52,54,75).

**Neuropatía autonómica:** la diabetes mellitus es la principal causa de la neuropatía autonómica y afecta al 20-40% de los pacientes con diabetes, aunque solo el 5% presentan sintomatología clínica (52,74) y dependiendo de su ubicación pueden afectar de forma simultánea a varios órganos y sistemas nerviosos, afectando principalmente al sistema gastrointestinal, genitourinario, cardiovascular, sudomotor y endocrino (54,75–77).

- Sistema gastrointestinal: puede producir una gastroparesia con un enlentecimiento del vaciado gástrico. Además, esta alteración puede producir una alteración en el control glucémico a través de hipoglucemias posprandiales (54,76).
- Sistema genitourinario: puede producir una pérdida de la sensación de llenado y un aumento del intervalo de tiempo entre micciones. Esta afectación, con el tiempo, puede desembocar en una incontinencia urinaria (54,75–77).
- Además, los pacientes con diabetes pueden presentar una disfunción eréctil debido a la neuropatía y las alteraciones vasculares (75–77).
- Sistema cardiovascular: la afectación cardiovascular por parte de la neuropatía autónoma se asocia con un aumento de muerte súbita, isquemia miocárdica y arritmias cardíacas (54,75–77).
- Sistema sudomotor: la anhidrosis en las extremidades inferiores es la manifestación clínica más habitual. También puede aparecer hiperhidrosis en la mitad superior del cuerpo, sobre todo en cara, cuello y hombros (54,75–77).
- Sistema endocrino: puede desencadenar graves episodios neuroglucopénicos (54,76,77). La diabetes mellitus es la forma más descrita de disfunción endocrina en las enfermedades mitocondriales. La disfunción endocrina es una de las manifestaciones más importantes en los estadios iniciales de la diabetes y precursora de las complicaciones propias de la diabetes mellitus como la retinopatía diabética o el pie diabético (54,77,78).

Una de las manifestaciones más comunes de la neuropatía diabética es el Pie Diabético (79). El pie diabético se trata de una complicación crónica que puede tener su origen tanto macroangiopático como microangiopático. Su desencadenante es un cuadro mixto evolucionado de la neuropatía diabética formado por una neuropatía somática, principalmente una polineuropatía sensitivomotora distal simétrica, y una neuropatía autónoma, que afecta a las funciones motoras, sensitivas y autónomas en diversos grados (6).





# **CAPÍTULO 2.**

## **Pie Diabético.**



La definición de pie diabético según el Consensus on the diabetic foot Working Group on the diabetic Foot (IWGDF) y adoptada por la OMS, es “el pie diabético es la infección y destrucción de tejidos profundos asociado con alteraciones neurológicas y varios grados de enfermedad vascular periférica en la extremidad inferior” (80,81).

Por otro lado, la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular define el pie diabético como “una alteración clínica de base etiopatogénica neuropática e inducida por la hiperglucemia mantenida, en la que con o sin coexistencia de isquemia y previo desencadenante traumático, produce lesión y/o ulceración en el pie” (82); de forma que aunque el pie no presente lesiones, pero la diabetes haya producido alteraciones estructurales o funcionales con posible riesgo de lesión en el pie, se considera también un pie diabético (46,83). Por lo tanto, el pie diabético se caracteriza por la presencia de alteraciones estructurales o funcionales del pie, tales como ulceración, infección y/o gangrena asociadas a la neuropatía diabética y existen diferentes grados de enfermedad vascular periférica, incluido el pie sin presencia de lesiones, como resultado de la interacción de una hiperglucemia mantenida y un desencadenante traumático previo (84).

## **Fisiopatología del pie diabético**

En el desarrollo de esta evolución de la neuropatía diabética intervienen complejos mecanismos fisiopatológicos, la mayoría de los cuales se producen como resultado de la hiperglucemia (74).

Como consecuencia de la hiperglucemia se produce acumulación de sorbitol y aumento de la actividad de la vía poliol (reacción de la aldosa reductasa) en las neuronas y células de Schwann (4,74); estrés oxidativo y una interrupción del suministro de sangre a través de los vasa nervorum, que son unos pequeños ductos que proveen sangre a los nervios periféricos (11). De forma simultánea, se producen trastornos funcionales de las proteínas estructurales y funcionales debido a la glicación no enzimática, trastornos en el metabolismo de los ácidos grasos esenciales y prostaglandinas con cambios en la estructura de las membranas nerviosas, así como una falta de factores neurotróficos y mecanismos inmunológicos con la formación de anticuerpos contra estructuras neurales (74). Además de ello, la alteración del metabolismo de la glucosa debido a la hiperglucemia produce daño en el endotelio, una hiperlipidemia, aumento de la actividad plaquetaria, que con el tiempo desarrolla una arterioesclerosis. Esta arterioesclerosis

afecta principalmente a las extremidades inferiores, de manera especial a las arterias tibial posterior y anterior (6).

Estas complicaciones, fruto de la sinergia entre las macroangiopatías y microangiopatías se asocian con aumento de la morbilidad, la mortalidad y la reducción de calidad de vida de los pacientes que la padecen, y representa un cuarto de los costos totales destinados al tratamiento de la diabetes y sus complicaciones (85).

Estas alteraciones afectan a las terminaciones nerviosas de tipo A y C. Las fibras A se caracterizan por estar mielinizadas y ser largas y rápidas. Estas son las encargadas de recoger la sensibilidad propioceptiva, la presión y la sensación vibratoria. Las fibras C se caracterizan por ser cortas y estar amielinizadas. Estas fibras representan el 70% de las terminaciones nociceptivas de la piel y son las encargadas de recoger la información de los estímulos térmicos y dolorosos. La neuropatía diabética afecta en primer lugar a las fibras C y posteriormente a las fibras de tipo A (86,87).

Por este motivo, las primeras manifestaciones características de la neuropatía diabética son la disminución de la sensación dolorosa y térmica (afectación de las fibras C) y disminución de la sensibilidad vibratoria y presión (afectación de las fibras A). Debido a ello, los enfermos diabéticos con neuropatía pueden no ser capaces de notar pequeños estímulos mecánicos, químicos o térmicos y dolorosos en situaciones de normalidad (46,86–88).

## **Afectación de la neuropatía diabética en los pies**

### **Afectación de la neuropatía sensitiva**

La neuropatía sensitiva es la responsable de la disminución de la sensación de dolor y térmica (debido a la afectación de las terminaciones nerviosas tipo C) y posteriormente se desarrolla una disminución de la sensibilidad vibratoria y de los estímulos de presión y tracto superficial (debido a la afectación de las terminaciones nerviosas tipo A) (89,90). La sinergia de estas alteraciones da como resultado una alteración en la cual los pacientes que generan la neuropatía diabética no son capaces de reconocer pequeños estímulos mecánicos o térmicos de forma normal, por lo que un simple traumatismo, una mayor presión de los zapatos mal ajustados o cualquier estímulo externo como

podiera ser una pequeña piedra dentro del zapato podría dar lugar a la aparición de deformaciones (86,88–91).

### **Afectación de la neuropatía motora**

La neuropatía motora es la responsable de la disminución y/o pérdida de los reflejos tendinosos y cutáneos y está asociada a la desmielinización y afectación de la placa motora terminal (46,89,90). La glicosilación no enzimática del colágeno de tipo 1 produce una limitación de la movilidad articular del pie, afectando sobretodo a la articulación tibio-peronea-astragalina (TPA) y en la primera articulación metatarsofalángica. La neuropatía motora produce una afectación de los nervios motores distales, lo cuál conduce a una atrofia progresiva de la musculatura tanto extrínseca como intrínseca del pie (46,89,90). Como consecuencia de esta atrofia, la musculatura intrínseca del pie, especialmente los músculos lumbricales e interóseos, responsables de ayudar a la musculatura extrínseca en los movimientos de flexión-extensión del pie sufre un notable debilitamiento, afectando al arco plantar y produciendo una pérdida de estabilidad de las articulaciones metatarsofalángicas (46,86,89,90,92). Este debilitamiento, a su vez, hace que la musculatura extrínseca del pie aumente su función, pudiendo aparecer deformidades como dedos en garra, martillo o desplazamiento de la almohadilla grasa situada bajo las cabezas de los metatarsianos hacia una posición más distal, disminuyendo por tanto la función protectora de esta sobre las cabezas metatarsales y aumentando el riesgo de lesiones o ulceraciones (46,86–93).

### **Afectación de la neuropatía autónoma**

La neuropatía autónoma, presente también en esta compleja cascada de afectaciones, es la responsable de la afectación de las neuronas autonómicas del sistema nervioso simpático y parasimpático (46,89,90). Esta afectación provoca una disminución de la sudoración, que posteriormente suele evolucionar a una anhidrosis. Como consecuencia de esta anhidrosis, la piel comienza a desarrollar una serie de manifestaciones entre las que destaca la sequedad de la piel, aparición de grietas, sobretodo en los talones y tendencia a la aparición de hiperqueratosis, especialmente en puntos de hiperpresión debido a la deambulación; pudiendo estas manifestaciones

clínicas ocasionar el inicio de una lesión o úlcera (89,92). Además de ello, la afectación autónoma también afecta a la vasodilatación/ vasoconstricción arterio-venosa. Como consecuencia de esto, la piel puede aumentar su temperatura debido al incremento del flujo sanguíneo y aumento del volumen sanguíneo presente en las venas superficiales del dorso de los pies (46,86–92). En la Ilustración 3 se resumen las alteraciones cutáneas del pie en función de la afectación neuropática.

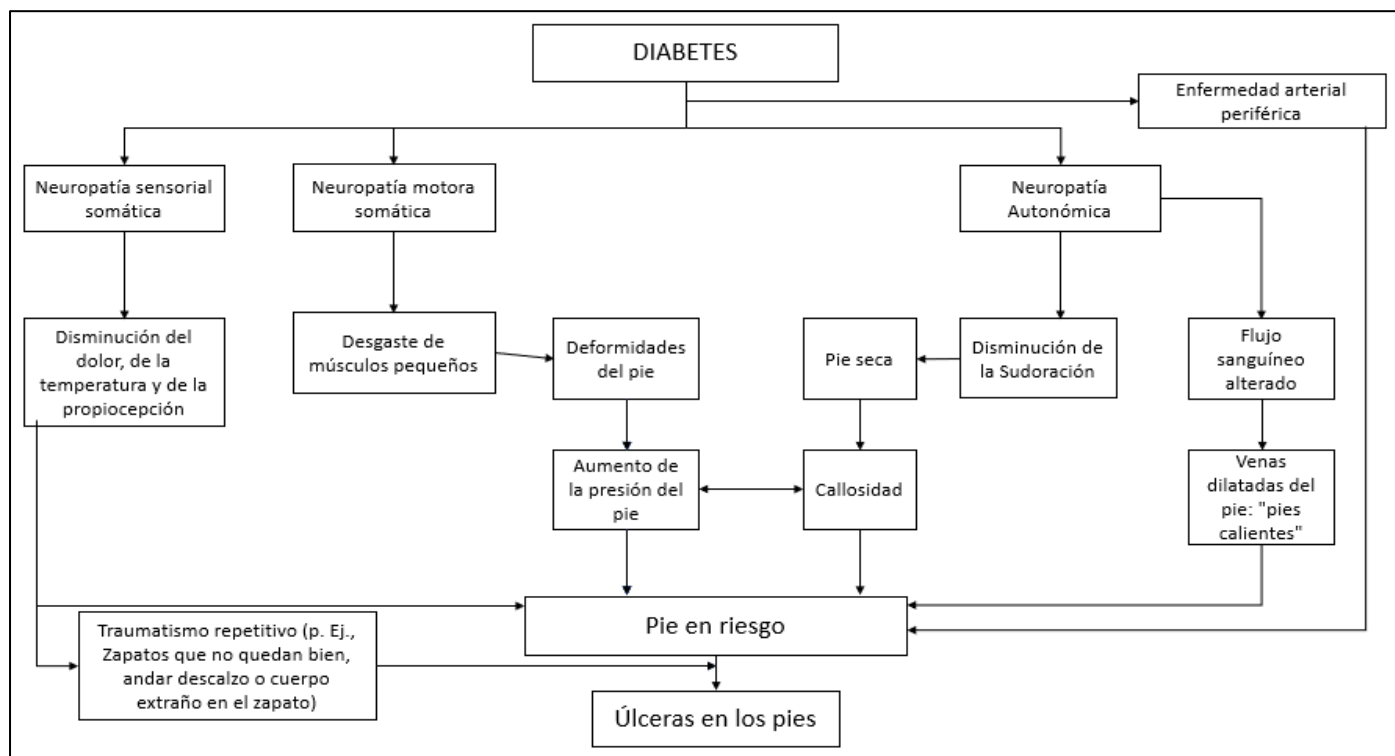


Ilustración 3: Alteraciones del pie diabético. Adaptado de Boulton et al (23)

A nivel biomecánico, se ha demostrado un aumento de las presiones plantares en pacientes diabéticos respecto a pacientes no diabéticos (94). Los pacientes diabéticos con polineuropatía presentan un aumento de las presiones plantares sobretodo en la zona del talón y en el primer metatarsiano. Como puede observarse en la Tabla 4, los pacientes diabéticos con polineuropatía presentan una presión en la zona del talón del pie de 42.5 N/cm<sup>2</sup>, frente a los 41.9 N/cm<sup>2</sup> en pacientes con diabetes sin afectación neuropática y los 35.9 N/cm<sup>2</sup> de las personas no diabéticas. Sobre el primer metatarsiano la presión recibida por los pacientes diabéticos con polineuropatía es de 44.9 N/cm<sup>2</sup>, 31.5 N/cm<sup>2</sup> en pacientes con diabetes sin afectación neuropática y 27.3 N/cm<sup>2</sup> de las personas no diabéticas (94).

Tabla 4: Promedios de las variables de presión plantar sobre los diferentes grupos por área de la planta del pie. Melai et al. (100)

Promedios de las variables de presión plantar sobre los diferentes grupos por área de la planta del pie									
	Sanos (n=19)			Control Diabetes (n=33)			Polineuropatía diabética (n=76)		
	PTI_N (Ns/cm <sup>2</sup> )	PTI_F (Ns/cm <sup>2</sup> )	PP (N/cm <sup>2</sup> )	PTI_N (Ns/cm <sup>2</sup> )	PTI_F (Ns/cm <sup>2</sup> )	PP (N/cm <sup>2</sup> )	PTI_N (Ns/cm <sup>2</sup> )	PTI_F (Ns/cm <sup>2</sup> )	PP (N/cm <sup>2</sup> )
<b>TALÓN</b>									
Media	7.2	3.1	35.9	8.1	3.5	41.9	8.0	3.4	42.5
	2.0	0.7	9.3	2.3	0.7	10.9	2.5	0.9	11.8
	0.28	0.23	0.26	0.28	0.20	0.26	0.31	0.26	0.28
<b>MEDIOPIÉ</b>									
Media	3.1	1.0	11.8	4.7	1.5	16.5	3.9	1.2	15.0
	0.9	0.1	2.4	1.5	0.6	6.0	1.7	0.6	5.2
	0.29	0.10	0.20	0.32	0.40	0.36	0.44	0.50	0.35
<b>MT1</b>									
Media	7.8	3.2	27.3	8.9	3.9	31.5	13.2	4.7	44.9
	3.3	1.0	9.2	3.4	1.0	12.1	8.4	2.0	24.4
	0.42	0.31	0.34	0.38	0.26	0.38	0.64	0.43	0.54
<b>MT2</b>									
Media	12.3	5.4	47.5	12.9	6.0	51.0	16.1	6.5	62.4
	4.5	1.3	22.1	4.1	1.2	20.1	5.8	1.7	26.2
	0.37	0.24	0.47	0.32	0.20	0.39	0.36	0.26	0.42
<b>MT3</b>									
Media	10.6	5.0	36.4	12.3	5.8	44.8	14.3	5.9	50.1
	2.4	1.0	7.5	3.4	1.4	13.3	5.1	1.3	19.8
	0.23	0.20	0.21	0.28	0.24	0.30	0.36	0.22	0.40
<b>MT4</b>									
Media	7.6	3.8	23.6	9.2	4.7	29.6	9.4	4.4	30.3
	1.9	1.0	5.2	2.3	1.3	7.0	29	1.2	11.3
	0.25	0.26	0.22	0.25	0.28	0.24	0.31	0.27	0.37
<b>MT5</b>									
Media	5.8	2.7	19.2	7.0	3.3	24.4	8.0	3.2	28.9
	3.2	1.1	11.9	2.9	1.2	14.1	5.5	1.3	20.4
	0.55	0.41	0.62	0.41	0.36	0.58	0.69	0.41	0.71
<b>HALLUX</b>									
Media	8.1	2.5	35.5	10.2	2.7	51.4	9.3	2.6	46.3
	4.5	1.0	14.9	6.0	1.1	28.6	5.3	1.1	24.3
	0.56	0.40	0.42	0.59	0.41	0.56	0.47	0.42	0.52
<b>2º DEDO</b>									
Media	4.9	1.8	21.5	4.3	1.5	21.4	4.7	1.6	22.3
	2.6	0.9	9.7	2.3	0.7	10.1	2.8	0.8	12.8
	0.53	0.50	0.45	0.53	0.47	0.47	0.60	0.50	0.57
<b>3-5 DEDOS</b>									
Media	4.5	1.3	16.2	3.6	1.0	15.4	3.6	1.0	15.3
	2.8	0.7	7.2	2.6	0.6	8.1	2.0	0.5	7.1
	0.62	0.54	0.44	0.72	0.60	0.53	0.56	0.50	0.46
PT1_N: integral de tiempo de presión basado en software novedoso. PT1_F: integral de tiempo de presión basada en integral de tiempo de fuerza PP: presión máxima									

## Clasificación del pie diabético

Existen distintas escalas para clasificar el pie diabético. Las tres escalas más conocidas son la clasificación de Meggitt-Wagner (95,96), Universidad de Texas (95,96) y PEDIS (95,97).

### Clasificación de Meggitt-Wagner

La clasificación de Meggitt-Wagner es la escala más utilizada para clasificar el pie diabético (95,96). Esta clasificación fue descrita por primera vez en 1976 por Meggitt, aunque no fue hasta 1981 cuando se popularizó gracias a Wagner (98–100). Como se puede observar en la Tabla 5, la clasificación de Meggitt-Wagner se caracteriza por clasificar las lesiones en 6 categorías según su profundidad, gravedad, grado de infección y existencia de gangrena (95,96,100).

Tabla 5: Clasificación de Meggitt-Wagner (101,102)

Clasificación de Meggitt-Wagner		
Grado	Lesión	Características
0	Ninguna, pie de riesgo	Callos gruesos, cabezas de metatarsianos prominentes, dedos en garra, deformidades óseas.
I	Úlceras superficiales	Destrucción del espesor total de la piel
II	Úlceras profundas	Penetra la piel grasa, ligamentos pero sin afectar hueso, infectada
III	Úlcera profunda más absceso (osteomielitis)	Extensa y profunda, secreción, mal olor
IV	Gangrena limitada	Necrosis de una parte del pie o de los dedos, talón o planta
V	Gangrena extensa	Todo el pie afectado, efectos sistémicos

### Clasificación de Universidad de Texas

La clasificación de la Universidad de Texas es junto con la clasificación de Meggitt-Wagner la clasificación más popular para clasificar las lesiones del pie diabético. Fue desarrollada en la Universidad Health Science Center de San Antonio por Armstrong en 1996 (101) y validada en 1998 (102). Como se puede observar en la Tabla 6, la clasificación de la Universidad de Texas se caracteriza por clasificar las lesiones del pie diabético según su profundidad y la presencia o no de isquemia y/o infección (95,96).

Tabla 6 Clasificación de Universidad de Texas (95,96)

Clasificación de la Universidad de Texas				
Estadio	Grado			
	0	I	II	III
A	Lesiones pre o postulcerosas completamente epitelizadas	Herida superficial, no involucra tendón, cápsula o hueso	Herida penetrante que afecta a tendón o cápsula	Herida penetrante que afecta a hueso o articulación
B	Lesiones pre o postulcerosas completamente epitelizadas con infección	Herida superficial, no involucra tendón, cápsula o hueso con infección	Herida penetrante que afecta a tendón o cápsula con infección	Herida penetrante que afecta a hueso o articulación con infección
C	Lesiones pre o postulcerosas completamente epitelizadas con isquemia	Herida superficial, no involucra tendón, cápsula o hueso con isquemia	Herida penetrante que afecta a tendón o cápsula con isquemia	Herida penetrante que afecta a hueso o articulación con isquemia
D	Lesiones pre o postulcerosas completamente epitelizadas con infección e isquemia	Herida superficial, no involucra tendón, cápsula o hueso con infección e isquemia	Herida penetrante que afecta a tendón o cápsula con infección e isquemia	Herida penetrante que afecta a hueso o articulación con infección e isquemia

## Clasificación PEDIS

La clasificación PEDIS es una escala desarrollada por el International Working Group of the Diabetic Foot (IWGDF) en 2003 y se actualizó en 2007 (103). Esta escala, como se puede observar en la tabla 7, se caracteriza por ser la escala que más está enfocada a la infección y clasifica las heridas en 5 categorías y la denominación de esta tabla se debe a los acrónimos de las 5 categorías en inglés que constituyen la escala (95–97,104):

- Perfusion (Perfusión)
- Extension/Site (tamaño / extensión de la herida)
- Depth (profundidad / pérdida de tejido)
- Infection (infección)
- Sensation (sensibilidad) (95–97,104).

Tabla 7: Clasificación PEDIS de la IWGDF. Adaptado de Eschler et al. (97)

Clasificación PEDIS de la IWGDF		
	Grado	Síntomas
Perfusión	P1	Sin síntomas / Señal de PAD
	P2	Síntomas / Señal de PAD, pero no de CLI
	P3	CLI
Extensión / tamaño	E	Tamaño de la herida (medido en centímetros cuadrados).
Profundidad / Tejido perdido	D1	Úlcera superficial de espesor total; no penetra ninguna estructura más profunda que la dermis.
	D2	Úlcera profunda; penetrando por debajo de la dermis hasta las estructuras subcutáneas; involucra fascia, músculo o tendón.
	D3	Todas las capas posteriores del pie afectadas, incluido el hueso y / o la articulación (hueso expuesto, llega hasta el hueso)
Infección	I1	Sin síntomas o señal de infección
	I2	Infección que afecta únicamente a la piel y al tejido subcutáneo (sin afectación de tejidos más profundos y sin signos sistémicos); están presentes al menos 2 de los siguientes elementos: <ul style="list-style-type: none"> <li>- hinchazón o endurecimiento local</li> <li>- eritema &gt; 0.5 a 2 cm alrededor de la úlcera</li> <li>- sensibilidad o dolor local</li> <li>- calidez local</li> <li>- secreción purulenta</li> </ul>
	I3	Eritema > 2 cm más uno de los elementos descritos anteriormente o infección que afecta a estructuras más profundas que la piel y los tejidos subcutáneos (absceso, osteomielitis; artritis séptica, fascitis) sin signos de respuesta inflamatoria sistémica.
	I4	Cualquier infección del pie con los siguientes signos de SIRS manifestada por dos o más de las siguientes condiciones: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Temperatura &gt; 38 o &lt;36 Grados Celsius</li> <li>- Frecuencia cardíaca &gt; 90 latidos / min</li> <li>- Frecuencia respiratoria &gt; 20 respiraciones / min</li> <li>- PaCO<sub>2</sub> &lt;32 mm Hg</li> <li>- Recuento de glóbulos blancos &gt; 12.000 o &lt;4.000 / mm Hg</li> <li>- 10% de formas inmaduras (bandas)</li> </ul>
Sensación	S1	Sin pérdida de sensación protectora
	S2	Pérdida de la sensación protectora con ausencia de sensación de presión en 2 o 3 sitios en la planta del pie o ausencia de sensación de vibración o umbral de vibración > 25 V en el hallux.
CLI: Isquemia Crítica de los miembros inferiores; PAD: Enfermedad arterial periférica; SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica		

Otras clasificaciones utilizadas para clasificar el pie diabético son:

- Clasificación de Gibbons (105), caracterizada por la presencia de infección y profundidad de la herida.
- Clasificación de Forrest y Gamborg-Nielsen, aunque no es exclusivo para el pie diabético clasifica las lesiones heridas en función del grado de contaminación (106).
- Clasificación de Pecoraro y Reiber, también llamada Clasificación de Seattle clasifica las heridas en 10 clases determinadas por un criterio clínico observable de tipo morfológico-anatómico (107).
- Clasificación de Brodsky, también llamada Clasificación por profundidad-isquemia. Está inspirada en la clasificación de Megitt-Wagner y clasifica las heridas en función de la profundidad de la úlcera y la presencia de infección (108).
- Clasificación de Liverpool, caracterizada por clasificar las lesiones según la etiología y la presencia/ausencia de complicaciones (109).
- Clasificación SAD, caracterizada por clasificar las lesiones según tamaño (área y profundidad), infección, arteriopatía y denervación (110).
- Clasificación Simple Staging System (SSS), fue diseñada con el objetivo de proporcionar un sistema sencillo de estadiaje que fuera capaz de una guía para el diagnóstico y tratamiento del pie diabético. Este sistema diferencia en 6 fases al pie diabético basándose en la evolución de las lesiones y propone pautas de tratamiento y claves para controlar cada fase (111).
- Clasificación de Van Acker/Peter, inspirada en la clasificación de Texas clasifica las lesiones del pie diabético ofreciendo una estimación de riesgo clínico de amputación en función a las lesiones que presenta el paciente (112).
- Clasificación DEPA Esta escala recibe su nombre de las iniciales de los parámetros que evalúa: D-depth of the ulcer (profundidad de la úlcera), E-extent of bacterial colonization (extensión de la colonización bacteriana), P-phase of ulcer (fase de cicatrización) y A-associated etiology (patología asociada) y puntúa los parámetros en función de la lesión y gravedad (113).
- Wound Score de Strauss y Aksenov. Aunque no es exclusiva de las lesiones en el pie diabético, esta clasificación evalúa cinco ítems (aspecto del lecho ulceral, extensión, profundidad, bio-carga y perfusión) y otorga una puntuación en función de la lesión (114).
- Índice de severidad de úlceras diabéticas (DUSS) es un sistema que evalúa cuatro ítems (ausencia de pulsos pedios, existencia de afectación ósea, lugar de

la ulceración y presencia de una o varias úlceras) y otorga una puntuación en función de la lesión con el objetivo de anticipar la probabilidad de curación de úlceras diabéticas (115).

- Sistema de clasificación SINBAD. Se trata de una modificación de la clasificación SAD y su objetivo es evaluar los resultados de tratamientos de lesiones diabéticas. Esta clasificación evalúa 6 ítems (localización, isquemia, neuropatía, infección bacteriana, área y profundidad) y otorga una puntuación en función de la lesión (116).

## Complicaciones del pie diabético

Las complicaciones derivadas del pie diabético son muy comunes y se estima que más del 15% de los pacientes con diabetes sufrirá algún episodio de ulceración en los pies (117). Las principales complicaciones derivadas del pie diabético son la ulceración, infección, neuroartropatía de Charcot y amputaciones (117,118).

## Úlcera del pie diabético

La OMS define la úlcera del pie diabético como una ulceración del pie asociada a una neuropatía y diferentes grados de isquemia e infección. Se trata de una complicación tardía que afecta aproximadamente 9.1-26.1 millones de personas (119) y tiene una prevalencia en Europa alrededor del 5.1% de pacientes con diabetes (120). Esta complicación supone un riesgo importante para la salud de los pacientes con diabetes debido a que el riesgo de por vida de ulceración en los pies en pacientes con diabetes es del 34% (23), aunque puede aparecer a cualquier edad, suele afectar a pacientes con diabetes mayores de 45 años (119).

La etiología de las úlceras del pie diabético es multifactorial. Las principales causas de la aparición son (119):

- Mal control glucémico
- Aparición de una neuropatía.
- Alteración de la circulación.
- Aparición de callosidades y deformidades en los pies.
- Sequedad de la piel.
- Uso de un calzado inadecuado (119).

Se estima que el 70% de las úlceras en los pies diabéticos son de origen neuropático (121); entre el 15-20% son úlceras isquémicas y el 15-20% son úlceras de etiología neuroisquémica (121). Sin embargo, se prevé que esta estimación cambie con el tiempo, pasando a predominar las úlceras neuroisquémicas con una estimación aproximada del 60-70%, las úlceras de origen neuropático un 20-30% y las de origen isquémico un 10-20% (121-124).

## **Úlcera neuropática**

Son las más frecuentes en el pie diabético (122). Se trata de lesiones en las que la causa que determina su inicio y evolución es la alteración sensorial de las extremidades inferiores (119,122,123). Se localizan principalmente en zonas con hiperpresión como cabezas metatarsales, especialmente en primeros y quintos metatarsianos, talones o en los pulpejos de los dedos (122,123,125). El tejido perilesional suele presentar bordes bien definidos e hiperqueratósicos. Se caracterizan por tener ausencia o disminución de sensibilidad (ausencia de dolor) (126), presencia de pulso y en el lecho de la úlcera suele haber presencia de tejido de granulación y exudación moderada (119,122,123).

## **Úlcera isquémica**

Representan en torno al 10-15% de las úlceras del pie diabético (122,127). Suelen aparecer en personas de edad avanzada con alteración vascular. Se localizan principalmente en zonas distales como talones, prominencias óseas y pulpejos de los dedos debido al compromiso vascular. Suelen presentar ausencia o debilidad de los pulsos, conservar la sensibilidad y la herida presenta bordes irregulares sin tejido de granulación, abundantes esfacelos y/o placas necróticas y poca exudación (119,122,123,127).

## **Úlcera neuroisquémica**

Representan en torno al 10-15% de las úlceras del pie diabético. Estas úlceras se caracterizan por la combinación tanto neuropático como isquémico (128). Se producen debido a la aparición de una isquemia tisular y una neuropatía autónoma. Se localizan principalmente en zonas distales como talones y dedos y suelen ser úlceras dolorosas con bordes irregulares y eritematosos que presentan una disminución del flujo sanguíneo y de la sensibilidad. El lecho de la úlcera suele tener esfacelos y puede haber presencia de necrosis, (119,122,123). El primer signo de una úlcera neuroisquémica es la presencia de una zona enrojecida con una ampolla que se convierte en una úlcera poco profunda con un lecho de la úlcera que presenta una base de granulación pálidas

escasas o con esfacelos amarillentos muy adherentes (129), tal y como se puede apreciar en la Ilustración 4.



*Ilustración 4: Evolución de úlcera diabética (neuroisquémica) en pulpejo del tercer dedo del pie derecho.*

La distinción entre los distintos tipos de úlceras conforma un papel muy importante en el manejo y tratamiento de estas (123,127). La distinción entre las úlceras neuropáticas e isquémicas a menudo no supone una complicación mayor debido a que las neuropáticas se caracterizan por la pérdida de sensibilidad y suelen presentar bordes bien definidos (126), mientras que las úlceras isquémicas presentan bordes irregulares y suelen aparecer en puntos de hiperpresión o en zonas con compromiso vascular (119,122); sin embargo, en la identificación de las úlceras neuroisquémicas pueden aparecer dificultades debido a que estas presentan características similares a las úlceras isquémicas tales como aparición de heridas con bordes irregulares y con compromiso vascular, por lo que la principal manifestación clínica para diferenciar las úlceras isquémicas y las neuroisquémicas es la exploración vascular para identificar si presenta una alteración de la sensibilidad (119,122,123). En la tabla 8 se presentan las principales características de las úlceras neuropáticas, isquémicas y neuroisquémicas.

Tabla 8: Diferencias entre úlceras neuropáticas, isquémicas y neuroisquémicas. Adaptado de Pie Diabético. Guía para la práctica clínica (128)			
	Neuropática	Isquémica	Neuroisquémica
Clínica	Hombres y mujeres entre 30 y 50 años, parestesias, acorchamiento, edema, atrofia, debilidad en la musculatura, piel seca y caliente.	Hombres a partir de los 45 años, mujeres a partir de los 60. Claudicación intermitente, dolor intenso que aumenta en decúbito o reposo.	Combinación de alteraciones neuropáticas e isquémicas. Presencia isquemia tisular y neuropatía que altera el control vasomotor autónomo. Son úlceras dolorosas
Exploración	Sensibilidad ausente o disminuida. Pulsos presentes. Índice Tobillo-Brazo normal. Piel seca o normal, temperatura ligeramente aumentada. Biomecánica alterada con zonas de hiperpresión, especialmente el pie plano.	Sensibilidad conservada. Pulsos ausentes o débiles. Índice Tobillo-Brazo inferior a 0,8. Piel: atrófica, fina, brillante, seca, fría, pálida o roja, ausencia de bello. Biomecánica con pocas alteraciones.	Flujo sanguíneo disminuido. Pulsos débiles o ausentes. Sensibilidad ausente o disminuida. No suelen tener hiperqueratosis en la zona afectada.
Características de las úlceras	Bordes bien definidos, tamaño variable (suele ser única), presencia de tejido de granulación y exudación moderada. Localizada en zonas de presión.	Bordes irregulares, cianosis e inflamación. Pequeñas y profundas (en ocasiones múltiples). Sin tejido de granulación, abundante esfacelo y/o placas necróticas. Poca exudación. Localizadas en espacios interdigitales, talón, laterales del pie, pulpejos de los dedos, maleolo externo y prominencias óseas.	Pies fríos, edematosos y presencia de eritema por declive. Bordes irregulares, dolorosas. Se localizan en zonas periféricas, talones y dedos. Suelen tener esfacelos en el lecho de la herida y pueden presentar necrosis de diversos grados.
Pronóstico	Favorable con tratamiento adecuado.	Depende del grado de isquemia y las posibilidades de revascularización.	Depende del grado de isquemia y alteración neuropática

La ulceración del pie diabético se produce como consecuencia de la interacción de distintos factores, entre los que destacan los cambios en la función y estructura del pie (126), los puntos de hiperpresión sobre la planta del pie, especialmente sobre las prominencias óseas donde se haya reducido el grosor del tejido graso de la planta del pie y la atrofia muscular (121,126,128); siendo el antepié la zona que tiene más predisposición de sufrir una úlcera, como se muestra en la Ilustración 5 (121,122).



Ilustración 5: Predisposición del pie de sufrir úlceras diabéticas. Adaptado de Melai y BM (101,102).

## Infección de úlceras en el pie diabético

El diagnóstico de las infecciones en el pie diabético es mayormente clínico. Las infecciones en el pie diabético son muy variables y pueden presentarse desde formas de celulitis no complicadas hasta fascitis necrotizantes que suponen un alto riesgo de amputación para las extremidades afectadas e incluso para la propia vida de las personas que lo padecen (6,130).

El mal control glucémico produce una disfunción inmunológica con alteración de la actividad leucocitaria y de la función complementaria facilitando, de esta forma, el desarrollo de una infección tisular invasiva (131). Puede producirse una rápida entrada de bacterias en la parte más profunda de zonas dañadas de la piel o tejidos blandos mal perfundidos, produciendo de esta forma una infección o sepsis en el pie que pudiera desembocar a una amputación (6,131,132).

Las infecciones más frecuentes son las polimicrobianas (estafilococos, Escherichia coli, estreptococos, enterococos y otras bacterias gramnegativas) (131) y las cepas bacterianas con resistencia a los antibióticos, especialmente el Staphylococcus aureus, que es resistente a la meticilina y se encuentra en el 30-40% (6) de los casos de infección en úlceras del pie diabético (6,131,132).

Cuando la infección del pie diabético incluye cepas bacterianas resistentes a medicamentos aumenta de forma exponencial el riesgo de amputación. Este fenómeno suele aparecer cuando la úlcera se ha tratado de manera prolongada con antibióticos que han favorecido el desarrollo de la resistencia a los antibióticos por parte de las bacterias presentes en la úlcera (6,131).

Además, es frecuente encontrar, en un tercio de las úlceras diabéticas, infecciones formadoras de gases. Estas infecciones generalmente están causadas por infecciones conjuntas de estreptococos anaerobios y Ecoli, o por especies de clostridios (6,130,131).

Para clasificar las infecciones se suele utilizar la clasificación propuesta por Karchmer y Gibbons: (132).

- Infección leve: Estas infecciones no representan un riesgo para las extremidades. Suelen aparecer úlceras pequeñas y celulitis menor de 2 cm de extensión. Su tratamiento se realiza en régimen ambulatorio.
- Infección moderada/grave: Estas infecciones representan un riesgo para las extremidades. Suelen aparecer úlceras profundas, celulitis más extensas que en las infecciones leves y puede aparecer osteomielitis. El tratamiento de estas infecciones suele necesitar ingreso hospitalario.
- Infección severa: Estas infecciones representan un riesgo para la vida del paciente. Suelen haber presencia de celulitis y abscesos profundos y fascitis necrosantes y pueden estar asociadas con alteraciones metabólicas y presentar signos de toxicidad sistémica. El tratamiento de estas infecciones necesita cirugía de urgencia.

Esta clasificación fue revisada y ampliada por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) (131,133). En la tabla 9 se observa la escala propuesta por la IDSA para clasificar las infecciones del pie diabético y está aceptada internacionalmente.

Tabla 9: Características clínicas útiles para determinar la severidad de la infección. Adaptado de la IDSA (119)		
Características	Infección leve	Infección severa
Presentación	Progresiva	Aguda o de progresión rápida
Ulceración	Implica solo a piel	Penetra a tejidos subcutáneos
Tejidos implicados	Epidermis, dermis	Fascia, músculo, articulación y hueso
Celulitis	Mínima (<2 cm alrededor del borde de la úlcera)	Extensa, distal a la inflamación
Signos locales	Inflamación limitada	Inflamación severa, crepitación, necrosis o gangrena
Signos sistémicos	Ninguno o mínimos	Fiebre, escalofríos, hipotensión, confusión, leucocitosis
Control metabólico	Anormal (hiperglucemia)	Severa hiperglucemia, acidosis, azoemia, alteraciones electrolíticas
Estado vascular	Mínimamente implicado (pulsos normales o disminuidos)	Pulsos ausentes, ITB o IDB disminuidos
Factores de riesgo	Ninguna o mínima (queratosis, úlcera)	Escara, cuerpo extraño, herida punzante, absceso, marcado edema, prótesis e implantes

Además de ello, Frykberg (47) evidenció la correlación entre la presencia de sintomatología clínica de infección con la escala de clasificación de la úlcera diabética PEDIS (97) como se puede observar en la tabla 10.

Tabla 10: Clasificación clínica de la infección del pie diabético. Adaptado de Frykberg et al (47)		
Manifestaciones clínicas de infecciones.	Gravedad de la infección	Grado PEDIS <sup>a</sup>
Herida que carece de purulencia o cualquier manifestación de inflamación.	No infectado	1
Presencia de $\geq 2$ manifestaciones de inflamación (purulencia o eritema, dolor, sensibilidad, calor o induración), pero cualquier celulitis / eritema se extiende $\leq 2$ cm alrededor de la úlcera y la infección se limita a la piel o los tejidos subcutáneos superficiales; sin otras complicaciones locales o enfermedad sistémica	Leve	2
Infección (como apartado anterior) en un paciente que está sistémicamente bien y metabólicamente estable, pero que tiene $\geq 1$ de las siguientes características: celulitis que se extiende $> 2$ cm, estrías linfangíticas, diseminación debajo de la fascia superficial, absceso de tejido profundo, gangrena y afectación del músculo, tendón, articulación o hueso	Moderado	3
Infección en un paciente que presenta toxicidad sistémica o inestabilidad metabólica (p. ej., Fiebre, escalofríos, taquicardia, hipotensión, confusión, vómitos, leucocitosis, acidosis, hiperglucemia grave o azotemia)	Severo	4
NOTA. La isquemia del pie puede aumentar la gravedad de cualquier infección, y la presencia de isquemia crítica a menudo hace que la infección sea grave, PEDIS, perfusión, extensión / tamaño, profundidad / pérdida de tejido, infección y sensación.		
<sup>a</sup> Consenso internacional sobre el pie diabético		

## Mal perforante plantar

El mal perforante plantar se trata de una úlcera superficial de carácter neuropático que origina la destrucción del espesor de la piel. Suele afectar generalmente a la planta del pie o zonas de los dedos sometidas a hiperpresiones (134). Las zonas más frecuentes de aparición del mal perforante plantar es en la cabeza del primer metatarsiano y el talón debido a la presión elevada a la que son sometidas estas zonas (134).



*Ilustración 6: Paciente diabética que presenta mal perforante plantar en pulpejo del primer dedo en estadios iniciales.*

Normalmente, la lesión comienza con una hiperqueratosis, como se puede observar en la Ilustración 6. Posteriormente, esta zona de hiperqueratosis se va ulcerando por la zona central de la lesión dando un aspecto característico en “sacabocados”, tiene mal pronóstico y normalmente tiende a sobreinfectarse y desencadenar abscesos profundos y osteomielitis (89,134).

## Neuroartropatía de Charcot

El deterioro progresivo del pie debido a las complicaciones propias de la diabetes puede dar lugar a la Neuroartropatía de Charcot, conocida como pie de Charcot (135,136).

Esta patología, aunque es poco frecuente (afecta en torno al 1% de los pacientes con diabetes) (137), es una de las mayores complicaciones de la diabetes y se caracteriza por afectar a los huesos, articulaciones y tejidos blandos del pie y tobillo, dando lugar a un colapso de la parte media del pie característico de esta patología, conocido como “pie en mecedora” (135,136,138).

La neuroartropatía de Charcot en las fases más tempranas se caracteriza por una inflamación aguda junto con una artropatía de una o varias articulaciones, indolora y progresiva (139), que está inducida por la denervación de las articulaciones de la extremidad inferior (135,137,139).

La patogenia de la neuroartropatía de Charcot es multifactorial debido a que está formada por la presencia de una neuropatía sensitiva, motora y autónoma (135) que contribuyen sinérgicamente en el desarrollo de la enfermedad (135,136,139).

La neuropatía autónoma, inducida por un reflejo vasomotor anormal, produce una vasodilatación periférica y un incremento del flujo sanguíneo que produce una inflamación y reabsorción del tejido óseo favoreciendo la aparición de osteopenia, haciendo que el sistema osteoarticular sea más susceptible de luxarse o fracturarse (137,138); mientras, que la neuropatía motora produce tensiones anormales en el pie que inducen a microtraumatismos, que no son percibidos debido a que la neuropatía sensorial periférica produce una parestesia, por lo que los pacientes no son capaces de sentir los microtraumatismos (135,138,139).

## **Manifestaciones clínicas de la neuroartropatía de Charcot**

El diagnóstico de la neuroartropatía de Charcot puede ser complicado y su evolución puede desarrollarse en cuestión de semanas a meses (135,140). En ocasiones, puede haber un traumatismo previo como desencadenante del dolor y que puede pasar desapercibido (93,141). Para realizar el diagnóstico de la neuroartropatía de Charcot es necesario realizar un diagnóstico diferencial con osteomielitis, un traumatismo agudo, artritis inflamatoria, artritis gotosa, trombosis venosa profunda y celulitis (141,142).

Las primeras manifestaciones clínicas de la neuroartropatía de Charcot es un dolor moderado acompañado de un aumento de temperatura (aproximadamente 2°C respecto a su contralateral) (93), edema y eritema (93,143).

La neuropatía autónoma provoca una dishidrosis en la piel, dejando a esta un aspecto de piel seca, agrietada y descamada con tendencia a producir hiperqueratosis(142). La neuropatía motora ocasiona una pérdida de la musculatura intrínseca que produce como resultado una sobrecompensación de la musculatura extrínseca, favoreciendo de esta forma las deformidades musculoesqueléticas del pie (93,135,139,141).

La zona más afectada con esta deformidad es la parte media del pie, resultando así el pie en mecedora (135,140). Esta disposición característica de la neuroartropatía de Charcot se debe a la disminución del rango de movimiento de tobillo, disminución del arco plantar produciendo un hundimiento de la bóveda plantar y una deformación en equino acompañado de un acortamiento del complejo gastrocnemio-sóleo-aquileo (141,142). Estas deformidades inducen a un colapso del arco longitudinal medial, un colapso de la articulación tarsometatarsiana (Lisfranc) y un aumento de la presión plantar en la zona del antepié, que junto con las alteraciones óseas y neurológicas producidas en el transcurso de la enfermedad inducen al paciente a sufrir un proceso ulcerativo (93,141,142).

## **Amputaciones en el pie diabético**

Entre el 40-70% del total de las amputaciones en los miembros inferiores ocurre en la población con diabetes (144). Los pacientes con diabetes mellitus presentan un riesgo entre 15-45 veces superior de sufrir una amputación de los miembros inferiores que la población sin diabetes mellitus (145). Se estima que alrededor del 25% de los pacientes con diabetes mellitus desarrollarán una úlcera en el pie a lo largo de su vida y en el 80% de los casos la úlcera será el evento desencadenante de la amputación (145,146). Se estima que la incidencia acumulativa en pacientes que se diagnostican de diabetes mellitus antes de los treinta años y con una evolución de la enfermedad de más de diez años es superior al 5% en la diabetes mellitus de tipo I y superior al 7% en la diabetes mellitus de tipo II (146).

La amputación es el acto de elección cuando se entiende que es la única opción terapéutica en pacientes con diabetes mellitus. Los dos factores causantes de una amputación son generalmente la infección y la enfermedad arterial periférica. Principalmente, la amputación suele ser debida a la presencia de una extensa necrosis tisular, o cuando las distintas opciones de tratamiento de la úlcera han fracasado (145,146).

Dentro de las amputaciones relacionadas con el pie diabético se pueden distinguir dos tipos: las amputaciones menores y las amputaciones mayores (146). Las amputaciones menores están indicadas cuando afectan únicamente al antepié y no se ha extendido la infección al resto del pie. Suelen tener una rápida recuperación, no precisan rehabilitación y el pie mantiene su funcionalidad. Las amputaciones mayores provocan una pérdida de la funcionalidad del pie y precisan de rehabilitación (146).



Las amputaciones menores más frecuentes en el pie diabético son:

- Amputaciones distales de los dedos: se amputa la falange distal o falange media de los dedos menores (146).
- Amputación transfalángica: se amputa la falange distal del dedo (ver Ilustración 5). Principalmente el dedo más afectado por este tipo de amputación es el primer dedo debido al aumento de presión que recibe en la deambulación. Este tipo de amputaciones no precisa de ortesis en el calzado (146).



*Ilustración 8: Amputación transfalángica de primer dedo en paciente con diabetes tipo II.*

- Amputación transmetatarsiana: este tipo de amputaciones se realiza a nivel de las cabezas de los metatarsianos (ver Ilustración 6). Se puede realizar en un único dedo, primer y segundo dedos principalmente, o puede realizarse a nivel de todo el pie, realizándose por tanto una amputación transmetatarsiana del pie. Esta amputación no requiere rehabilitación postamputación, pero sí de ortesis, que generalmente suele realizarse de silicona o de Eva (146).



*Ilustración 9: Amputación transmetatarsiana del pie en paciente con Diabetes tipo II.*

Las amputaciones mayores más frecuentes en el pie diabético son:

- Amputación de Syme: se realiza a nivel de tobillo (147).
- Amputación de Pirogoff: es similar a la amputación de Syme pero conserva un poco del hueso calcáneo. Este tipo de amputación es menos frecuente que la amputación de Syme (146).
- Amputación transtibial o infracondílea: se realiza a nivel de la tibia (147).





# **CAPÍTULO 3.**

## **Evaluación en Salud.**



## Variable de resultado

El valor más utilizado en un estudio es la variable. ¿Qué es una variable? Se define una variable como la característica o calidad que adoptan distintos valores, es decir, una variable puede ser todo aquello que pueda ser medido, analizado y sujeta al cambio durante un estudio. Estas variables pueden ser creadas por el investigador (activas) o inherentes a la persona u objeto (atributo). Existen cuatro tipos de variantes: variable independiente, dependiente, predictora y variable de resultado (148).

- Variable independiente: la variable independiente es aquella que se considera que es la causa de algunos de los efectos o asociaciones observados y que el investigador manipula directamente durante el estudio.
- Variable dependiente: la variable dependiente es aquella que se considera que está directamente afectada por los cambios en una variable independiente y que el investigador mide directamente durante el estudio (148).
- Variable predictora: la variable predictora es aquella que se considera que predice otras variables y que es identificada, determinada y/o controlada por el investigador durante el estudio (148).
- Variable de resultado: la variable de resultado es aquella variable que se considera que cambia como resultado de un cambio en una variable predictora y que el investigador mide directamente durante el estudio (148).

Para la realización de un documento científico existen distintas herramientas que ayudan al investigador en la elaboración del documento. Estas herramientas permiten realizar de forma sistematizada, transparente, completa y precisa la selección de documentos válidos para la elaboración de documentos científicos. Las herramientas más utilizadas en la elaboración de documentos secundarios son: “The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation” (AGREE II) (149), “Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses” (PRISMA) (150), “Critical Appraisal Skills Programme” (CASP) (151,152) y Consensus-based Standards for the selection of health status Measurement Instruments (COSMIN) (153).

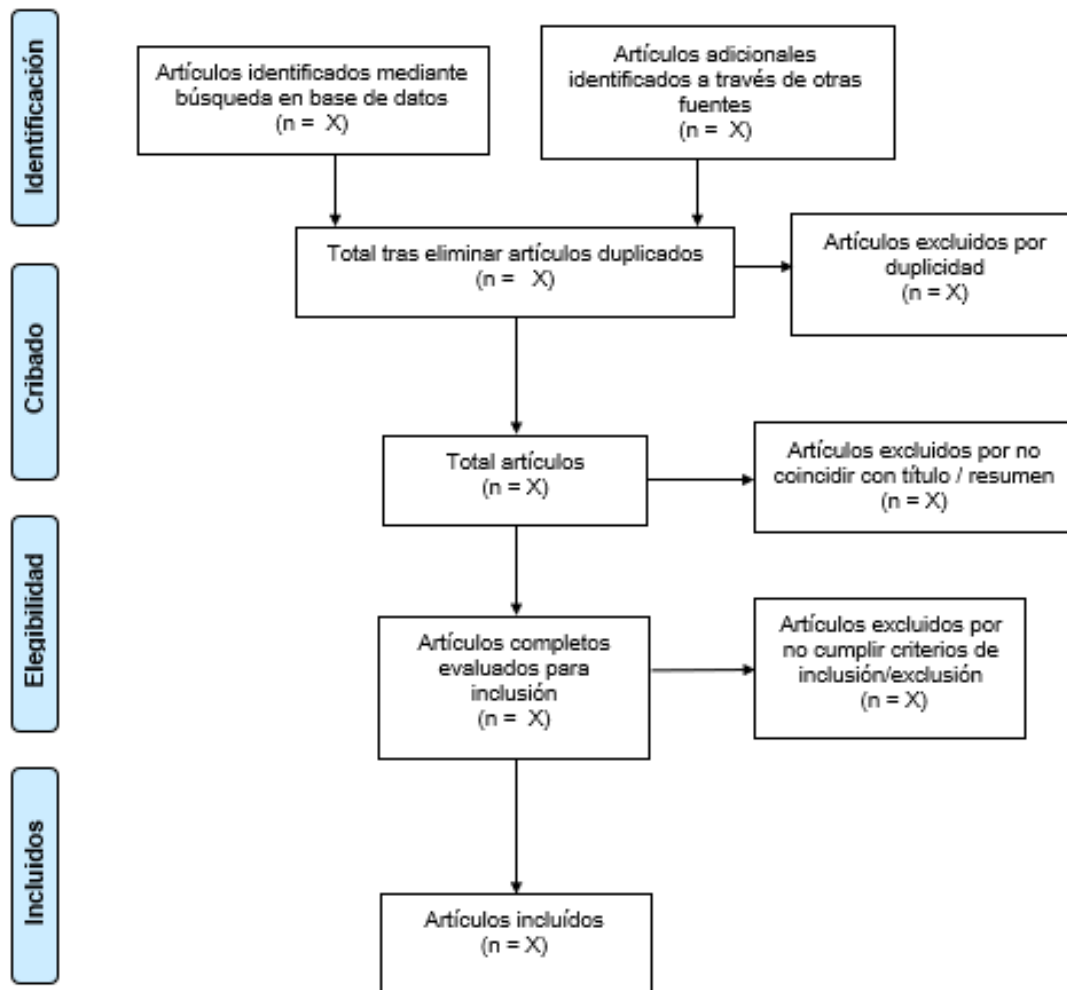
## AGREE II

The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, en español “Evaluación de las directrices para la investigación y la evaluación” (AGREE II) (149) es una herramienta que evalúa el proceso de desarrollo de las guías de práctica clínica y la calidad de los informes que estas emiten, de forma que se puede evaluar la calidad de las guías de práctica clínica (149). La herramienta AGREE II está compuesta por una escala con 23 ítems divididos en 6 dominios seguidos de 2 ítems de puntuación global (“Evaluación general”) (ver Anexo 1, tabla 22). Los dominios en los que se divide AGREE II son alcance y propósito, participación de las partes interesadas, rigor del desarrollo, claridad de presentación, aplicabilidad e independencia editorial. Cada dominio corresponde a una única dimensión de la calidad de la guía y la evaluación general incluye la puntuación de la calidad general de la guía y si la guía es recomendada. Para cada uno de los 6 dominios AGREE II, se calcula una puntuación de calidad de forma independiente. La puntuación de cada dominio se calcula sumando todas las puntuaciones de los elementos incluidos en cada dominio y representando el total como un porcentaje de la puntuación máxima para ese dominio, es decir, la puntuación total de cada dominio es igual (=)  $(\text{puntuación obtenida} - \text{puntuación mínima posible}) / (\text{puntuación máxima posible} - \text{puntuación mínima posible}) \times 100\%$ . Una vez que se hayan calculado los 23 elementos, se proporciona una evaluación general de la tasa de referencia entre 1 “muy en desacuerdo” (calidad más baja posible) y 7 “muy de acuerdo” (calidad más alta posible) (149).

## PRISMA

La herramienta Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses se trata de un instrument que se diseñó con la finalidad de ayudar en la elaboración de revisiones sistemáticas (154). Esta herramienta ayuda en la identificación, selección, evaluación y síntesis de los estudios y facilita la presentación de estos datos con la finalidad de documentar de manera transparente, completa y precisa la finalidad de una revisión sistemática, es decir, qué se ha hecho, cómo se han identificado y seleccionado los estudios y cuáles han sido los resultados de las búsquedas realizadas (150,154). En la Tabla 13 se puede observar el flujograma PRISMA. Además, en Anexo 2 (Tabla 23) se puede observar la checklist de PRISMA.

Tabla 11: Flujograma PRISMA. Adaptado de Liberati et al. (154)



## CASP

La herramienta Critical Appraisal Skills Programme (CASP) (151,152) se trata de un documento que ayuda en la selección de documentos válidos para una revisión mediante la herramienta de lectura crítica. Esta herramienta de lectura crítica CASP consta de 12 preguntas estructuradas que tienen como objetivo responder a las preguntas: ¿son válidos los resultados?, ¿cuáles son los resultados?, ¿son aplicables a nuestro entorno?. Cada pregunta se responde con las opciones de respuesta "sí", "no" o "no sé", de forma que la opción "sí" se puntúa con un punto y las respuestas "no" o "no sé" se puntúa con cero puntos (151,152).

Tabla 12: CASP Checklist (151,152) traducido al español

Preguntas CASP	Respuestas	SI	NO	N/S	Comentarios
1. ¿Existe una pregunta clara que debía abordar el estudio?					
2. ¿Se ha realizado una comparación con un estándar de referencia adecuado?					
3. ¿Todos los pacientes recibieron la prueba diagnóstica y estándar de referencia?					
4. ¿Podrían los resultados de la prueba haber sido influenciados por los resultados del estándar de referencia?					
5. ¿Se describe claramente el estado de la enfermedad de la población analizada?					
6. ¿Se han descrito con suficiente detalle los métodos para realizar la prueba?					
7. ¿Cuáles son los resultados?	Comentario:				
8. ¿Qué seguridad tenemos de los resultados? ¿Consecuencias y coste de las alternativas realizadas?	Comentario:				
9. ¿Pueden aplicarse los resultados a sus pacientes/la población de interés?					
10. ¿Puede aplicarse la prueba a su paciente o población de interés?					
11. ¿Se consideraron todos los resultados importantes para el individuo o la población?					
12. ¿Cuál sería el impacto del uso de esta prueba en sus pacientes/población?	Comentario:				

## COSMIN

COSMIN se trata del acrónimo de “Consensus-based Standards for the selection of health status Measurement Instruments” (153), es decir, Estándares para la selección de instrumentos de medida del estado de salud. Esta herramienta se utiliza para evaluar la calidad metodológica de aquellos documentos que analizan las propiedades psicométricas de las medidas de resultado informada por el paciente (PROM) (155), y poder comparar las propiedades psicométricas de distintos instrumentos de medición en una revisión sistemática (156).

COSMIN surgió como una lista de comprobación (checklist) de carácter internacional para la evaluación de la calidad científica de los artículos que reportaban propiedades métricas de instrumentos de medida sobre la salud. Hoy en día, COSMIN ha desarrollado otras herramientas de utilidad en el campo de la investigación como puede ser (153,156,157):

- Taxonomía y definiciones de las propiedades métricas.
- Lista de comprobación (checklist) para la evaluación de la calidad de los estudios.
- Filtro de búsqueda de estudios.
- Protocolo para revisiones sistemáticas focalizadas en PROMs
- Guía para la selección de PROMs en un conjunto básico de resultados (Core Outcome Set) (153,156,157).
- 

Las propiedades psicométricas que se evalúan según COSMIN (157) de las medidas de resultado informada por el paciente (PROM) (155) son:

- **Fiabilidad:** la fiabilidad es el grado que presenta un instrumento para medir sin error (precisión) (157). La fiabilidad mide la variación de una variable en las distintas mediciones sin que esta alteración sea producto de un error sistemático (sesgo) o aleatorio (azar); es decir, la fiabilidad mide la varianza total de un instrumento (157,158).El recurso estadístico más empleado en la evaluación de la fiabilidad es el alfa de Cronbach (159,160). La fiabilidad de un instrumento se mide a través de la consistencia interna, la fiabilidad intra-observador e inter-observador (157,161):
  - **Consistencia interna:** la consistencia interna es el grado de correlación y coherencia entre los ítems de un instrumento (157). Los recursos

estadísticos más empleados en la evaluación de la consistencia interna es la correlación de Pearson y el alfa de Cronbach (162).

- Fiabilidad intra-observador o test re-test: se trata de la capacidad de repetibilidad de un instrumento. Es decir, mide la capacidad que tiene un instrumento de aportar los mismos valores realizándose la evaluación por parte de los mismos evaluadores, misma metodología y población, pero en distintos momentos (157,161). Los recursos estadísticos más empleados en la evaluación de la fiabilidad intra-observador son el coeficiente de correlación de Pearson, Spearman o intraclass (163). Cuando se pretende medir la correlación entre variables cuantitativas se recomienda usar el coeficiente de Pearson o el CCI; mientras que cuando se pretende medir la correlación entre variables cualitativas ordinales se recomienda el uso de la correlación de Spearman-Brown (164,165).
- Fiabilidad inter-observador: la fiabilidad inter-observador se refiere al grado de coincidencia o acuerdo que existe entre distintos evaluadores que evalúan a los mismos sujetos mediante el mismo instrumento y en el mismo momento. Esta propiedad psicométrica no es evaluable en aquellos instrumentos en los que sea el evaluado quien proporcione las respuestas, es decir en test autocompletados. El recurso estadístico más empleado en la evaluación de la fiabilidad inter-observador es el test-retest (161,163).
- Validez: la validez es aquella propiedad que presenta un instrumento para medir el constructo que pretende evaluar y para lo que fue diseñado (157). La validez de un instrumento está conformado por cinco valores: validez de apariencia, de contenido, de criterio, constructo y convergente:
  - Validez de apariencia (lógica): la validez de apariencia hace referencia a la forma aparente o lógica que presentan los ítems (preguntas) que presenta un instrumento. Esta propiedad no hace referencia a un valor numérico exacto, sino que depende del juicio de los investigadores que analizan el instrumento (5).
  - Validez de contenido: la validez de contenido evalúa si los distintos ítems que presenta un instrumento representan de forma adecuada los dominios del constructo que pretende evaluar el instrumento. La finalidad, por tanto, de esta propiedad es explicar las correlaciones existentes entre los distintos ítems que conforman un instrumento (157,161). Los recursos estadísticos más empleados en la evaluación de la validez de contenido

son el test de esfericidad de Barlet y el test de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) (166,167).

- Validez de criterio: la validez de criterio hace referencia a la puntuación obtenida en la evaluación de un sujeto mediante un instrumento y comparando estos resultados obtenidos con otro instrumento de referencia (estándar oro) (157,161). Los recursos estadísticos más empleados en la evaluación de la validez de criterio son los coeficientes de correlación de Pearson (157,161) o de Spearman (168).
  - Validez de constructo: la validez de constructo garantiza que las puntuaciones que se obtienen como resultado de la evaluación a través de un instrumento pueden ser consideradas y utilizadas para evaluar la finalidad del propio instrumento (157,161), es decir, la validez de constructo comprueba que el instrumento utilizado mide exactamente aquello que propone y además, que los resultados obtenidos a través de este instrumento coincide con los resultados obtenidos mediante otros instrumentos que existen con el mismo fin. La evaluación de esta propiedad psicométrica se realiza mediante análisis factorial (157,161,166,167).
  - Validez convergente/divergente: esta propiedad psicométrica correlaciona los resultados obtenidos a través de distintos instrumentos de medida. Un instrumento se estima que presenta validez convergente (congruente o similar) cuando los resultados varios instrumentos que cuantifican un mismo constructo presenta resultados similares y presentan correlaciones significativas. Por el contrario, cuando los resultados de varios instrumentos que miden constructos diferentes presentan correlaciones bajas o negativas se dice que los instrumentos divergen, por lo que indican una asociación no significativa entre las variables (157,161,167).
- Sensibilidad: la sensibilidad es aquella propiedad psicométrica que mide la capacidad de un instrumento para detectar cambios en el tiempo, entre individuos y en la respuesta de un mismo individuo sobre un constructo (157,161).
  - Utilidad: la utilidad de un instrumento hace referencia a aspectos generales del instrumento como el tiempo necesario para aplicar un instrumento, la facilidad de utilidad, la claridad a la hora de realizarlo o si requiere entrenamiento previo por parte del evaluador (169).

## Evaluación en salud

El motivo fundamental de realizar una evaluación en salud es determinar el estado de salud que presenta un paciente (170). Las evaluaciones rutinarias de los pacientes resultan tener un papel fundamental en la prevención de la aparición de patologías y complicaciones derivadas del estado de salud de un individuo (171–173). La evaluación y monitoreo de la salud permite saber el estado de salud de un paciente, si los servicios o tratamientos que está recibiendo el paciente son eficaces o si están teniendo un impacto distinto a lo que estaba propuesto. La fidelidad con la que un tratamiento es implementado por parte de un profesional sanitario puede verse influenciado por las interrelaciones de factores internos o externos que rodean la intervención realizada o prescrita (174).

La evaluación y seguimiento de una enfermedad o estado de salud se puede realizar a través de distintos instrumentos y herramientas disponible. Principalmente existen dos categorías diferenciadas: las medidas de resultado clínico objetivas (OCOM) y las medidas de resultado informadas por el paciente (PROM) (175). Los OCOM y PROM ayudan a medir resultados, controlar la eficacia de las intervenciones y/o tratamientos y mejoran la comprensión tanto de los pacientes, como de los profesionales sanitarios (176).

Los OCOM son pruebas o instrumentos clínicos que proporcionan valores objetivos para la medición de resultados con un grado de fiabilidad y validez (177). La finalidad que presentan los OCOM es el monitoreo y control del estado de salud de un paciente (177). Dependiendo de lo que el profesional sanitario desee evaluar existe una gran variedad de OCOM tanto generales, como específicos para una patología concreta, como puede ser el caso del monofilamento Semmes-Weinstein o el diapasón de 128 Hz en la evaluación de la diabetes (177,178).

Por su parte, los PROM analizan la percepción de los pacientes sobre su discapacidad, funcionalidad y salud (175).

Los resultados informados por el paciente (PRO) se definen como la evaluación de cualquier aspecto de salud del paciente que es proporcionado directamente por el propio paciente (179,180), generalmente a través de una escala de cuestionario denominada “medidas de resultado informadas por los pacientes” (PROM) (179,180). Estos resultados aportados por el paciente se tratan de un término general, pudiéndose aplicar a una variedad de resultados, incluidos los síntomas de una patología, funcionamiento,

estado de salud percibido por el paciente y la calidad de vida del paciente relacionada con la salud (180–182). Los PROM evalúan la evaluación subjetiva de los resultados propuestos por los pacientes desde su propia perspectiva (180). Los resultados propuestos por los PROM ofrecen una información complementaria a las pruebas de medición objetiva utilizadas generalmente, los OCOM (183).

Históricamente, el empleo de la información aportada por los PROM ha sido mayor en el campo de la investigación, donde los PROM son utilizados a menudo como medidas de resultado en ensayos clínicos (179,184) que en la práctica clínica (185,186). En la práctica clínica, los PROM se utilizan a menudo para la detección, seguimiento y control de una patología y para promover la atención focalizada en el paciente, mediante la evaluación de forma explícita de la perspectiva del propio paciente (187–189).

Dentro de las medidas de resultado informadas por los pacientes (PROM) existen 2 tipos: los PROM genéricos (190,191), que miden aspectos relacionados con la salud que son relevantes para toda la población y los resultados aportados por estos PROM pueden usarse en una misma población o entre distintas poblaciones, independientemente de la edad, sexo, enfermedad o condición (190,191). Por otro lado, se encuentran los PROM específicos, que son aquellos PROM desarrollados para evaluar grupos más limitados de forma focalizada y que están ampliamente reconocidos para evaluar patologías muy comunes (192) como la diabetes (193), esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (194) y la hemofilia (195).

Los PROM en los últimos años han experimentado un crecimiento considerable dentro del ámbito clínico y de la investigación (196) debido a que son herramientas fiables, baratas, específicas y que permiten cuantificar de forma subjetiva aspectos que el paciente puede percibir como consecuencia de la patología que sufre (196), tales como la salud, discapacidad o calidad de vida de un paciente (197).

La aplicación de los PROM en la práctica clínica forma parte de una compleja intervención que pueden incluir diversos componentes diferentes (198). Los principales componentes de una intervención mediante PROM son (199,200):

- Los pacientes rellenan/completan no o más cuestionarios.
- Los resultados retroalimentan a profesionales sanitarios, pacientes, familiares, clínicos e investigadores.

La realización de los cuestionarios puede realizarse en diferentes escenarios y ser cumplimentados por el paciente o por el profesional sanitario. Los principales tipos son:

- Autocompletados (201).
- Administrados por el entrevistador / profesional sanitario (202).
- Completado en el ámbito clínico (203).
- Enviado al domicilio del paciente (204).
- Realizado en formato electrónico (online o a través de tablets) (187,200,205).
- En formato papel (200,206).

La Sociedad internacional de investigación en calidad de vida (ISOQOL) ha definido las ocho consideraciones que debe seguir la aplicación de los PROM en el ámbito clínico (207):

- Establecer los objetivos.
- Identificar los pacientes y el entorno.
- Selección de cuestionarios.
- Definir los procedimientos de administración y puntuación.
- Informes de resultados.
- Facilitar la interpretación de los resultados.
- Establecer protocolos para abordar las cuestiones planteadas en los cuestionarios.
- Evaluar la repercusión final del cuestionario en la práctica clínica (207).





# **CAPÍTULO 4.**

## **Metodología de la investigación científica.**

### **Conceptos básicos.**



## **Metodología de la investigación científica. Conceptos básicos.**

Los artículos científicos pueden agruparse en artículos primarios o secundarios:

- **Primarios:** los documentos primarios son aquellos que contienen la información original y completa de los resultados de una investigación científica. Las fuentes primarias más conocidas son los resultados de investigaciones, casos clínicos, artículos metodológicos, explicaciones teóricas y cartas al director (de una revista científica) (208).
- **Secundarios:** los documentos secundarios son aquellos que tratan la información que proviene de documentos primarios y aparecen en forma de compendio o de revisión (sistemática o no sistemática). Las fuentes secundarias más conocidas son las revisiones, guías y editoriales (208).

### **Clasificación de los tipos de estudio en la investigación:**

Los estudios científicos pueden clasificarse en dos tipos de estudios, la investigación primaria y secundaria (209). Tal y como aparece en la Tabla 13, la investigación primaria es aquella que se basa en los estudios experimentales, clínicos y epidemiológicos, mientras que la investigación secundaria es aquella que resume los estudios disponibles sobre un tema concreto y se presentan en forma de revisiones y metaanálisis (209) .

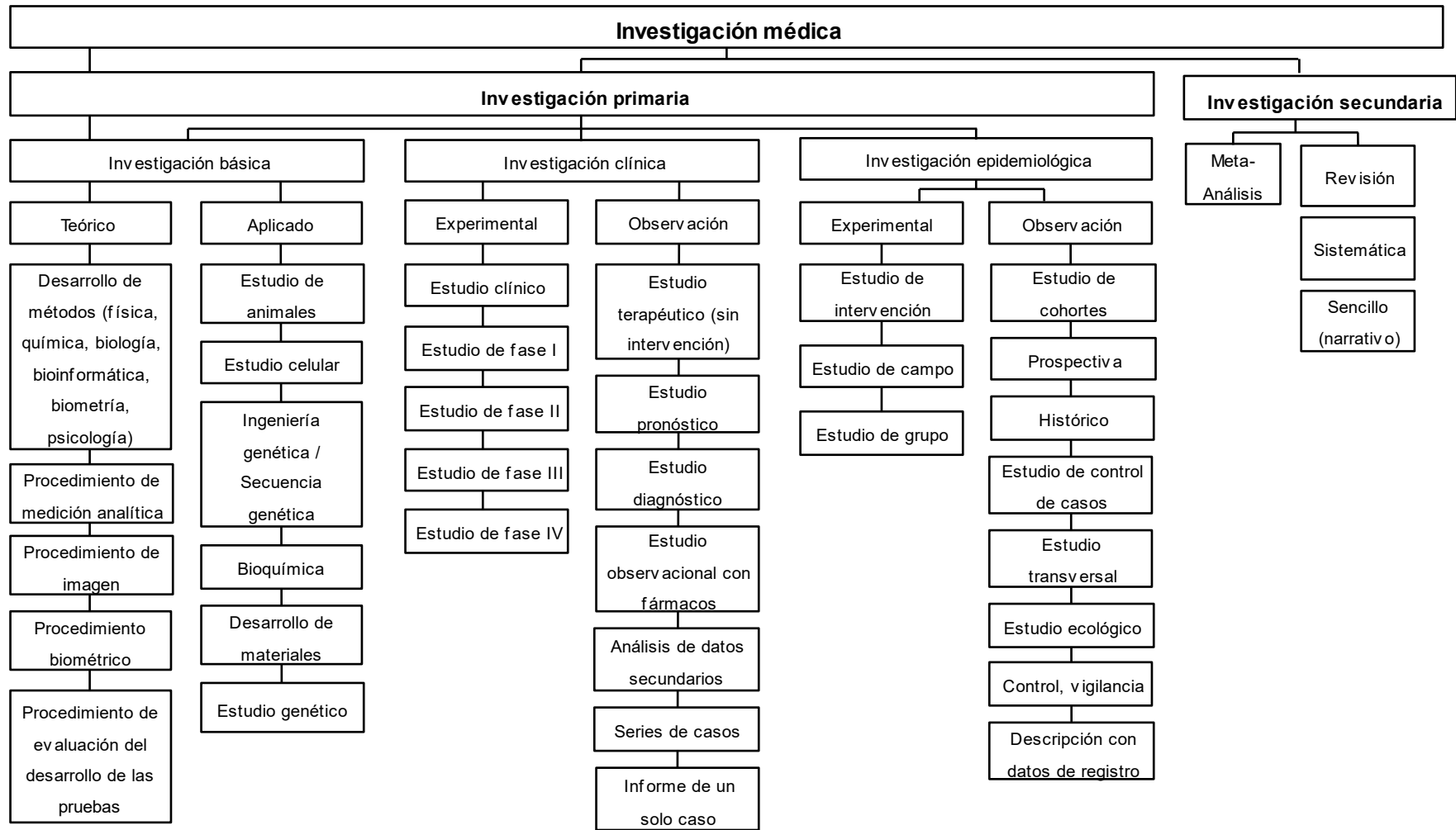
#### **Investigación primaria**

Se denomina investigación primaria aquella que presentan resultados de investigación o hallazgos que no han sido publicados previamente. Las principales fuentes de investigación primaria son los artículos originales, las comunicaciones cortas (brief report) o los casos clínicos (210,211).

#### **Investigación básica**

La investigación médica básica, también conocida como investigación experimental. La mayoría de estudios experimentales presentan una variable independiente que se altera para evaluar los efectos de la variable independiente sobre una variable dependiente (209,212).

Tabla 13: Clasificación de los tipos de investigación médica según Röhrig. Adaptado de Röhrig et al (139).



- Estudios clínicos

Los estudios clínicos son aquellos que incluyen tanto estudios de intervención (experimentales) como estudios no intervencionistas (observacionales). El objetivo de los estudios clínicos intervencionistas es comparar un procedimiento entre una muestra. Para ello, la muestra se divide entre un grupo experimental y un grupo control (209). El grupo experimental es quien recibe el procedimiento propuesto y el grupo control recibe otro procedimiento ya conocido y/o placebo (209). Dentro de los estudios intervencionistas, el ensayo clínico aleatorizado, controlado y ciego se considera el estándar oro para un procedimiento o terapia (213).

- Estudios epidemiológicos

Los estudios epidemiológicos son aquellos que tienen como finalidad investigar la distribución y los cambios históricos de las enfermedades y las causas de las enfermedades. Los estudios epidemiológicos se pueden dividir en estudios experimentales y observacionales (209). A su vez, los estudios epidemiológicos experimentales pueden subdividirse en estudios de campo (por ejemplo un área determinada) y estudios grupales (por ejemplo grupos sociales o étnicos), mientras que los estudios epidemiológicos observacionales pueden subdividirse en estudios de cohortes (estudios de seguimiento), estudios de casos y controles, estudios transversales (estudios de seguimiento) (209,214).

### **Investigación secundaria**

Se denomina investigación secundaria aquella en la que se analiza de forma explícita las publicaciones primarias acerca de un tema concreto. Las principales fuentes de investigación secundaria son las revisiones sistemáticas, guías y metaanálisis (210,211,215).

Este tipo de investigación en las cuáles la unidad de análisis son los estudios originales primarios constituyen una herramienta fundamental para sintetizar la información disponible sobre una temática específica, incrementar la validez de las conclusiones de los estudios primarios e identificar aquellas áreas de incertidumbre donde se requiere mayor investigación (215).

- Revisiones: se conoce como revisiones aquellos documentos que resumen de forma cualitativa los resultados de estudios individuales. Estas revisiones, a su

vez, pueden subdividirse en revisiones narrativas y revisiones sistemáticas (216,217).

- Revisiones narrativas: las revisiones narrativas ofrecen una visión general acerca de un tema específico, por lo que resultan de gran utilidad para obtener de forma rápida información sobre un tema determinado. Sin embargo, estos documentos presentan un material y método limitado que provoca que los artículos que se incluyen en estos documentos sean seleccionados de forma subjetiva y asimétrica (216–218).
  - Revisiones sistemáticas: las revisiones sistemáticas ofrecen un amplio resumen sobre un tema determinado. Estas revisiones evalúan todas las publicaciones existentes sobre un tema determinado y seleccionan los artículos que se incluyen en estas revisiones mediante unos criterios de inclusión y exclusión y un diseño del estudio previamente establecidos (218). La finalidad de estos documentos es extraer de forma sistemática la información relevante de las publicaciones. Las revisiones sistemáticas analizan la calidad metodológica de las publicaciones incluidas en el documento e investigan las razones de las diferencias existentes entre los resultados de los distintos estudios incluidos sobre un mismo tema.
- Metaanálisis: se podría entender que los metaanálisis son revisiones sistemáticas ampliadas. En los resultados de estos metaanálisis se resume de forma cuantitativa los resultados y se calcula las estimaciones del efecto agrupado (216).

Tabla 14: Diferencias entre documentos secundarios según Ressing. Adaptado de Ressing et al. (143).

	Revisión narrativa	Revisión sistemática	Meta-análisis de los datos publicados	Reanálisis de conjunto	Meta-análisis planificado prospectivamente
Preparación de un protocolo de estudio detallado y un plan de análisis	-	+	+	+	+
Búsqueda bibliográfica de estudios adecuados de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión definidos de forma prospectiva	-	+	+	+	+
Resumen cuantitativo de los resultados (cálculo de las estimaciones agrupadas, examen de la heterogeneidad, análisis de sensibilidad)	-	-	+	+	+
Análisis de datos individuales	-	-	-	+	+
Protocolo de estudio común para los estudios individuales y análisis planificados prospectivamente	-	-	-	-	+



## Guías de Práctica Clínica (GPC)

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son el documento informativo referente para los profesionales sanitarios en la práctica clínica para la estandarización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos (219,220). En 1990, las GPC fueron definidas como “un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistémica para ayudar a los profesionales sanitarios y a los pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica” (219); es decir, las GPC se tratan de un conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, cuyo objetivo es optimizar la atención sanitaria a los pacientes (84).

Las principales características que presentan las GPC son (219–221):

- Están desarrolladas por un grupo multidisciplinar.
- Utiliza revisiones sistemáticas basadas en la evidencia científica.
- Describen de forma explícita los procesos de desarrollo y financiamiento, en open access (acceso abierto al público).
- Siguen un proceso transparente que minimiza sesgos, distorsiones y conflictos de interés.
- Resume la evidencia existente sobre cada recomendación.
- Explican las distintas opciones que pueden existir sobre cada recomendación y aportan el nivel de evidencia científica de las distintas opciones presentadas.
- Se someten a una revisión externa que incluye un periodo de apertura de comentarios del público.
- Tienen un mecanismo de revisión y actualización cuando se dispone de nuevas recomendaciones.
- Son adaptable de forma local. Tienen en cuenta las diferentes poblaciones, costes, limitaciones locales, preferencias y valores de los pacientes (219–221).



## Justificación de la tesis

La Diabetes Mellitus es una de las patologías más comunes actualmente (7,13). Esta se encuentra influenciada por factores genéticos, inmunológicos y ambientales (18,19) y puede desarrollar complicaciones agudas y crónicas. El Pie Diabético se trata de una de las complicaciones crónicas más frecuentes de la diabetes, y que tiene un origen tanto macroangiopático como microangiopático. Su desencadenante es un cuadro mixto evolucionado de la neuropatía diabética formado por una neuropatía somática, principalmente una polineuropatía sensitivomotora distal simétrica, y una neuropatía autónoma, que afecta a las funciones motoras, sensitivas y autónomas en diversos grados (6). Se estima que los problemas relacionados con los pies requieren hasta el 40 % de los recursos empleados en diabetes (222) y el coste del tratamiento de la úlcera de pie diabético es superior al coste del tratamiento del cáncer de mama, cáncer de intestino, cáncer de próstata y cáncer de pulmón juntos (223). Las complicaciones de las úlceras del pie diabético son la causa principal de hospitalización y amputación en pacientes con diabetes (222). Las úlceras del pie ocurren en 12-25% de las personas con diabetes y preceden al 84% de todas las amputaciones (224).

Por todo ello, es necesario conocer las distintas estrategias de actuación en cuanto a la prevención, evaluación, diagnóstico y manejo del pie diabético con el fin de disminuir tanto la morbilidad como la mortalidad relacionada con la diabetes, debido a que la mayoría de complicaciones propias de la diabetes son potencialmente prevenibles (173), disminuyendo de esta forma la alteración de la calidad de vida de las personas con diabetes (173).

El propósito de la evaluación de la salud es determinar el estado de salud de un paciente (170). La evaluación y seguimiento de una enfermedad o estado de salud se puede realizar a través de distintos instrumentos y herramientas disponibles. Principalmente existen dos categorías diferenciadas: las medidas de resultado clínico objetivas (OCOM) y las medidas de resultado informadas por el paciente (PROM) (175).

Mediante la realización de esta tesis se pretende unificar en un único documento los mecanismos de acción del pie diabético (manejo, evaluación, diagnóstico, y tratamiento) basado en la literatura científica, clasificando los distintos mecanismos de acción según los niveles de evidencia y los grados de recomendación e identificar las medidas de resultado informadas por los paciente específicas para el pie diabético con la finalidad

de facilitar su aplicabilidad en la práctica clínica por medio de los profesionales sanitarios y mejorar así la calidad asistencial de los pacientes con pie diabético.

## Preguntas de investigación

Durante la elaboración de esta tesis doctoral, se han propuesto una serie de preguntas de investigación cuyas respuestas han sido el objetivo principal de esta tesis.

1. ¿Cuáles son los mecanismos de acción focalizados en la prevención, diagnóstico y manejo del pie diabético en base a las GPC?
2. ¿Cuáles son los mecanismos de acción focalizados en la evaluación del pie diabético en base a las GPC?
3. ¿Cuáles son las GPC con mayor nivel de evidencia y grado de recomendación focalizadas en el pie diabético y/o en diabetes con sección para el pie diabético?
4. ¿Existen medidas de resultado informadas por pacientes (PROM) específicas para el pie diabético? ¿Son útiles para la evaluación subjetiva del pie diabético?
5. ¿Cuáles son los PROM específicos para el pie diabético con mejores propiedades psicométricas?

## Objetivos de la tesis

A partir de las preguntas de investigación formuladas previamente, se han generado los siguientes objetivos para la presente tesis doctoral:

**Objetivo 1:** Para responder a la pregunta 1 se plantea el siguiente objetivo; realizar una revisión sistemática para identificar los mecanismos de acción focalizados en la prevención, diagnóstico y manejo del pie diabético en base a las Guías de Práctica Clínica.

**Objetivo 2:** Para responder a la pregunta 2 se propone realizar una revisión sistemática con la finalidad de identificar cuáles son las estrategias y/o herramientas de evaluación específicas para el pie diabético más recomendadas por la comunidad científica.

**Objetivo 3:** Para responder a la pregunta 3 se propone realizar un análisis de los niveles de evidencia y grados de recomendación de las Guías de Práctica Clínica focalizadas en el pie diabético y/o en diabetes con sección para el pie diabético.

**Objetivo 4:** Para responder a la pregunta 4 se plantea el siguiente objetivo; realizar una revisión sistemática para identificar las medidas de resultado informadas por pacientes (PROM) específicas para el pie diabético y su utilidad.

**Objetivo 5:** Para responder a la pregunta 5 se propone realizar un análisis con la finalidad de identificar las medidas de resultado informadas por pacientes (PROM) que permitan describir las características estructurales y psicométricas de la herramienta para la evaluación del pie diabético y evaluar cuáles son los PROM con mejores propiedades psicométricas.



# **CAPÍTULO 5. Material, Método y Resultados.**



La respuesta a las preguntas de investigación planteadas 1-3 se encuentran en el artículo “Prevention, assessment, diagnosis and management of diabetic foot based on clinical practice guidelines” (84) (Anexo 3).

## **Material y Método:**

### **Tipo de estudio:**

En esta publicación se realizó una revisión sistemática para conocer y evaluar los mecanismos de acción más recomendados focalizados en la prevención, el diagnóstico y manejo del pie diabético en base a las GPC.

Esta revisión sistemática fue realizada de acuerdo con las directrices generales y las recomendaciones realizadas por Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) (150) y fue ha sido registrada en PROSPERO con el número de referencia CRD42018095922.

### **Estrategia de búsqueda:**

La estrategia de búsqueda y selección de documentos válidos para esta revisión fue desarrollada por dos investigadores cegados con más de 10 años de experiencia en la evaluación de documentos científicos. En caso de desacuerdo en cuanto a la selección de algún documento, éste era evaluado de nuevo por un tercer investigador externo y cegado.

Las bases de datos consultadas fueron PubMed, “NICE” (National Institute for Health and Care Excellence), “CINAHL” (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), “Health Guide”, “RNAO” (Registered Nurses’ Association of Ontario), “SIGN” (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), Scopus ”y“ NCG ”(National Guideline Centre).

Los términos de búsqueda utilizados “diabetic foot”, “guideline(s)”, “practice guideline(s)” y “diabetes”.

### **Criterios de elegibilidad:**

Todos los estudios se realizaron de acuerdo con la estructura PICO:

- Población: pacientes (hombres/mujeres) con diagnóstico de pie diabético.
- Intervención: prevención, evaluación, diagnóstico y manejo del pie diabético.
- Comparación: guías de práctica clínica con alta validez interna.
- Resultado: evaluación de los mecanismos de acción para la prevención, evaluación, diagnóstico y manejo del pie diabético según el nivel de evidencia y grado de recomendación.

### **Criterios de inclusión:**

Se incluyeron GPC focalizadas en el pie diabético y/o en diabetes con apartados para el pie diabético publicados hasta diciembre de 2018 en español, inglés, francés, italiano o portugués.

### **Criterios de exclusión:**

Se excluyeron las GPC cuyo título o resumen no coincidía con la revisión propuesta, todas las GPC anteriores a la última versión y aquellas que no clasificaban niveles de evidencia y grados de recomendación.

### **Evaluación de la calidad:**

Dos investigadores cegados evaluaron la calidad de las GPC seleccionadas mediante la Evaluación de las directrices para la investigación y la evaluación (AGREE II) (149). Las "GPC de calidad" fueron aquellas que alcanzaron una puntuación global superior a 4. Una vez evaluados los documentos mediante la herramienta AGREE II y seleccionados los definitivos, se sintetizaron los resultados obtenidos. Se consideran como guías de calidad aptas para este documento aquellas que obtuvieron una puntuación mayor a 80 y una puntuación global superior a 4.

Con el objetivo de unificar los distintos niveles de evidencia mostrados en las GPC seleccionadas, se realizó una escala de evidencia siguiendo la literatura (225,226). Esta clasificación permitió comparar los distintos resultados extraídos de las GPC,

proporcionando a cada uno de los resultados un valor en función del nivel de evidencia (ver Tabla 11) y grado de recomendación (ver Tabla 12).

Tabla 15: Estratificación de niveles de evidencia (84)

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Solidez
A	Meta-análisis	Muy fuerte
	Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados	Fuerte
B	Ensayos clínicos aleatorizados	Moderada
	Estudios de cohortes. Estudios de casos y controles	Media
C	Estudios no analíticos ni experimentales	Baja
D	Opinión de comité de expertos.	Muy baja

Tabla 16: Estratificación de grados de recomendación (84)

Nivel de recomendación	Color
Fuertemente recomendado	Verde
Bastante recomendado	Amarillo
Poco recomendado	Naranja
Nada recomendado	Rojo
Controversia en la recomendación	Beige

## Resultados

Como resultados de las preguntas propuestas, ¿Cuáles son los mecanismos de acción en la prevención, evaluación, diagnóstico y manejo del pie diabético en base a las GPC? ¿Cuáles de estos mecanismos tienen mayor evidencia y mayor grado de recomendación?, los resultados, publicados en el artículo “Prevention, assessment, diagnosis and management of diabetic foot based on clinical practice guidelines” (84) ofrece una estrategia de búsqueda que proporcionó un total inicial de 129 artículos, de los cuales 15 de ellos fueron eliminados debido a que se encontraron duplicados. Los 114 artículos restantes, fueron evaluados y tras aplicar los criterios de inclusión/exclusión fueron eliminados 92 artículos. Una vez realizada la evaluación de

la calidad de los artículos seleccionados, 10 fueron eliminados por no superar la escala AGREE II (149), quedando por tanto, un total de 12 artículos para esta revisión.

El flujograma realizado se basó en el documento PRISMA para revisiones sistemáticas (150).

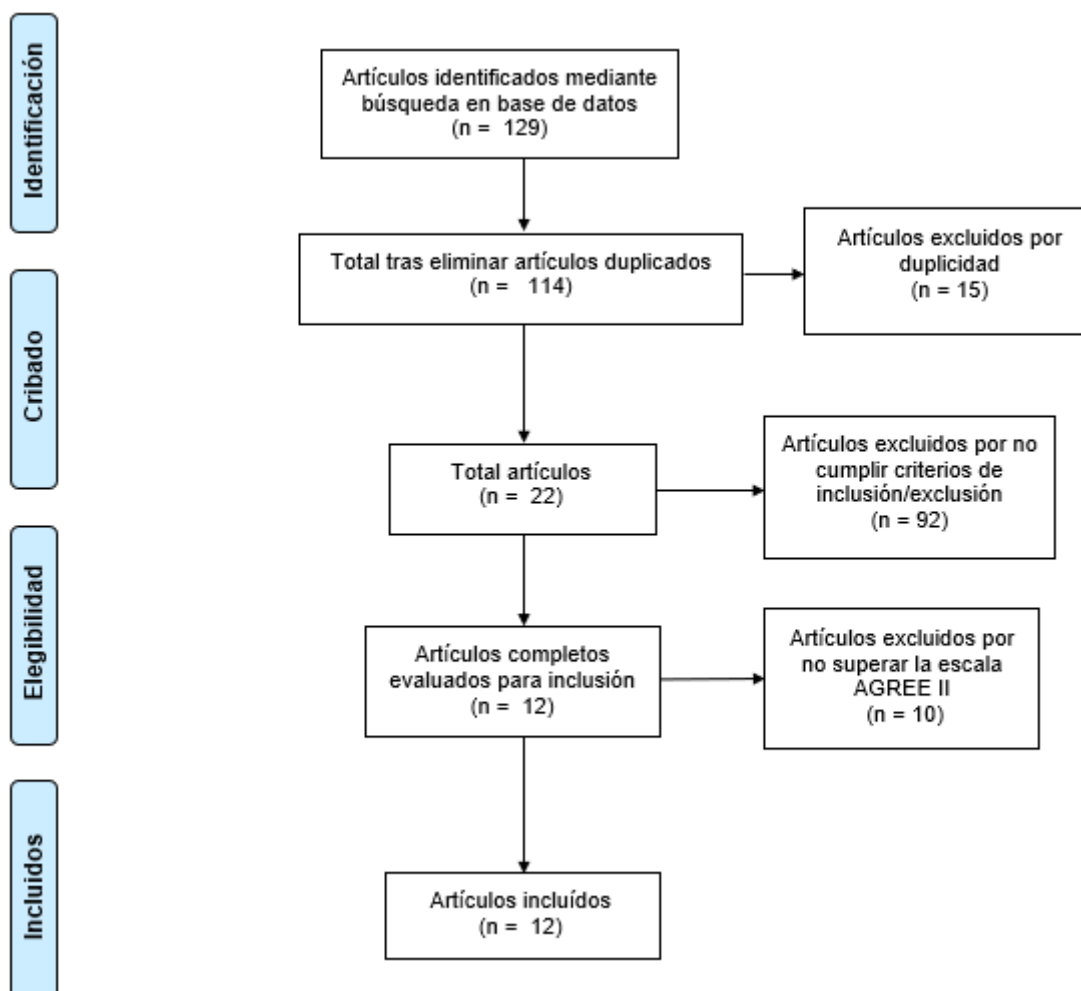


Ilustración 10: Flujograma PRISMA (150) para artículo *Prevention, assessment, diagnosis and management of diabetic foot based on clinical practice guidelines*

En cuanto a la escala AGREE II, de las 22 guías evaluadas, 10 fueron excluidas por no superar la puntuación mínima (4 puntos de global) de la escala AGREE II. En la siguiente tabla (ver Tabla 17) se pueden observar los porcentajes de los artículos seleccionados en los 6 dominios de la escala AGREE II y la puntuación global.

Tabla 17: Tabla resumen con los porcentajes de resultados de AGREE II de las GPC seleccionadas

Domínio \ GPC	RNAO (227)	Astbury, J. (228)	Kennon B. (229)	NICE (230)	Barry, P. (231)	Antón, MA. (232)	Bakker K. (233)	Teage LM. (227)	Daza P. (234)	Cheng, A. (235)	Aron, D. (236)	Anil Hingorani MD (237)
Scope and Purpose	77.77%	77.77%	72.22%	55.55%	77.77%	72.22%	66.66%	72.22%	72.22%	50%	61.11%	33.33%
Stakeholder involvement	33.33%	61.11%	77.77%	33.33%	61.11%	55.55%	27.77%	66.66%	55.55%	50%	44.44%	22.22%
Rigour of Development	61.22%	57.17%	51.02%	63.26%	59.18%	34.69%	59.18%	48.97%	32.65%	65.30%	44.89%	46.93%
Clarity of Presentation	77.77%	72.22%	72.22%	55.55%	72.22%	72.22%	50%	55.55%	72.22%	44.44%	55.55%	44.44%
Applicability	45.83%	50%	50%	45.83%	29.16%	33.33%	42.85%	20.83%	20.83%	20.83%	25%	20.83%
Editorial Independence	83.33%	16.66%	8.33%	83.33%	25%	41.66%	75%	8.33%	41.66%	33.33%	33.33%	66.66%
<b>Global (%)</b>	<b>66.45%</b>	<b>63.32%</b>	<b>62.11%</b>	<b>62.11%</b>	<b>61.49%</b>	<b>58.38%</b>	<b>57.14%</b>	<b>54.65%</b>	<b>53.41%</b>	<b>51.55%</b>	<b>51.55%</b>	<b>49.68%</b>
<b>Global</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>

Atendiendo a los resultados extraídos de las GPC, se elaboró una tabla (ver Tabla 18) en la cual se resume los mecanismos de acción para la prevención, evaluación, diagnóstico y manejo del pie diabético según el nivel de evidencia y el grado de recomendación. Este resumen permite comparar los distintos resultados y aportar un valor determinado según el nivel de evidencia y está dispuesto de manera que los mecanismos de acción y/o áreas de trabajo ocupan el lugar de las filas y las GPC seleccionadas están dispuestas en las columnas.

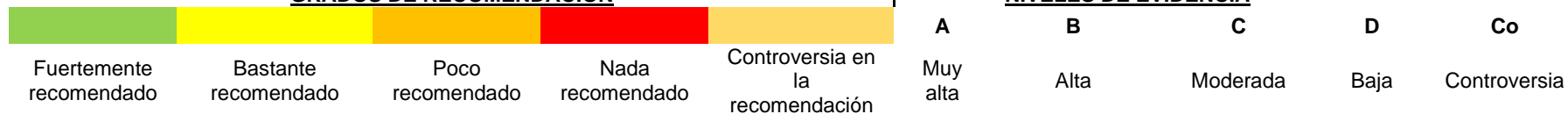
En los resultados de esta revisión se observa que el desbridamiento es el procedimiento que mejores resultados presenta, con un nivel de evidencia (A) y un grado de recomendación “fuertemente recomendado”, junto con la evaluación del pie diabético y la descarga de la presión que presentan un nivel de evidencia (B) y un grado de recomendación “bastante recomendado” para ambos. Por el contrario, el manejo del pie de Charcot y el manejo del pie diabético por parte de un equipo multidisciplinar fueron las áreas menos desarrolladas por las distintas GPC seleccionadas aportando un nivel de evidencia C-D y un grado de recomendación “poco recomendado” en el caso del pie de Charcot y “bastante recomendado” en caso del manejo por parte de un equipo multidisciplinar.

Tabla 18: Niveles de evidencia y grados de recomendación de las GPC seleccionadas

GPC	Barry, P. et al (231)	Teage, LM. et al (227)	Kenyon B. et al (229)	Antón, M. et al (232)	Daza, P. et al (234)	NICE 2015 (230)	RNAO 2015 (238)	Bakker K. et al (233)	Hingorani MD et al. (237)	Astbury, J. et al (228)	Canadian (235)	NHM Indian (239)
<b>Evaluación</b>												
Evaluación	Co		B	A	B	D	B	B	B	D	A	B
Cribado de extremidad	Co		B	D	B	C	B	C		D	C	B
Pie Charcot	Co		Co			D	C			D		C
<b>Tratamiento</b>												
Calzado terapéutico			B		B		A	D	B	B		D
Descarga de la presión	Co		B		B	D	B	C	B	B	Co	
Desbridamiento	Co				D	A	A	B	A	B	A	C
Apósitos	Co				B					B	C	
Antibióterapia	Co		Co		D	D	B	B	B	B		D
Tratamientos adyuvantes	Co		B		B	D		B		B		C
Dolor neuropático	Co		A			C	C					
Derivación y/o manejo por parte de equipo multidisciplinar	Co		C	Co		D				B		D
Educación			B		B	Co	D	D	A	D	C	C

**GRADOS DE RECOMENDACIÓN**

**NIVELES DE EVIDENCIA**



## Evaluación del pie diabético

El motivo fundamental de realizar una evaluación es determinar el estado de riesgo que presenta un paciente de desarrollar complicaciones propias de la diabetes (170). El diagnóstico del pie diabético se basa principalmente en la evaluación clínica, junto con una historia clínica y un examen físico completo, basado en la evaluación clínica, pruebas neurológicas y evaluación de los pies (240).

Siguiendo las recomendaciones de las GPC, la evaluación del pie presenta un nivel de evidencia B y un grado de recomendación bastante recomendable, lo que respalda la importancia de la evaluación del pie diabético con el objetivo de prevenir la aparición de complicaciones propias del pie diabético (84). En esta misma línea encontramos literatura que respalda la importancia de la evaluación del pie, sugiriendo que la evaluación del pie de forma rutinaria es de suma importancia y puede desempeñar un papel vital en la prevención de úlceras, morbilidad y mortalidad relacionadas con la diabetes (171).

Para la evaluación y seguimiento de los pacientes con diabetes, existen diferentes instrumentos y herramientas disponibles, que se pueden clasificar en dos categorías: medidas de resultado clínico objetivas (OCOM) y medidas de resultado informadas por el paciente (PROM) (5). Los OCOM y PROM ayudan a medir resultados, controlar la eficacia de las intervenciones y/o tratamientos y mejoran la comprensión tanto de los pacientes como de los médicos (6).

El instrumento más utilizado en la evaluación del pie diabético según las GPC es el monofilamento Semmes-Weinstein, que presenta un nivel de evidencia A y un grado de recomendación alto (237,238). Este instrumento valora tanto la sensibilidad profunda (sensibilidad a la presión) y sensibilidad superficial (sensibilidad al dolor) con una especificidad superior al 80% y una sensibilidad del 95%. (241–243). Junto con el monofilamento Semmes-Weinstein, otro instrumento recomendado por las GPC es el diapasón (Ryder-Seiffer), que tiene un nivel de evidencia B (234) y valora la sensibilidad profunda (vibratoria).

A pesar del consenso en cuanto a la importancia de la evaluación del pie, no todas las GPC consultadas incluyen el monofilamento Semmes-Weinstein, el diapasón ni la monitorización de la temperatura, aunque estos son sistemas de valoración del pie diabético con una alta frecuencia de uso clínico (234,238).

## **Cribado de la extremidad inferior**

Mediante el cribado basado en inspección de los calcetines, inspección de los pies y las piernas, higiene, uñas de los pies, pulsos pedios, fuerza y movimiento del tobillo, inspección de la sensibilidad y determinar mediante el cribado el nivel de riesgo del paciente puede hacer que se identifiquen a más pacientes con riesgo de alteración en el pie y comenzar medidas de protección que puede ayudarlos a prevenir la amputación de la extremidad inferior (244).

Los resultados extraídos de las GPC muestran la disparidad en cuanto a la recomendación del uso del cribado. Mayoritariamente, las GPC recomiendan el cribado, basándose en un nivel de evidencia B-C y un grado de recomendación bastante recomendado (229,230,233,234,238). Sin embargo, hay otras GPC que no encuentran evidencia suficiente para respaldar su recomendación, como es el caso de Barry et al (231) y Antón et al (232).

## **Pie de Charcot**

La artropatía de Charcot se conoce por ser una de las complicaciones más destructivas de la diabetes; afectando a huesos, articulaciones y tejidos blandos que junto con las neuropatías autónoma, motoras y sensoriales contribuyen sinérgicamente en la evolución de la enfermedad pudiendo llegar a provocar amputación o incluso la muerte (245–247).

El pie de Charcot se asocia con una calidad de vida reducida e incluso aumento de la mortalidad (248). Además, los costes del tratamiento de las comorbilidades asociadas con un pie de Charcot es un 17,2% mayor en comparación con los costes de tratamiento de los pacientes con neuropatía diabética periférica sola. A menudo se presenta sin previo aviso y puede deteriorarse rápidamente y convertirse en una deformidad grave e irreversible del pie que conduce a la ulceración y, en ocasiones, a la amputación (245,248).

La mayoría de GPC analizadas no muestran demasiados datos respecto a esta patología; las GPC que muestran información sobre su manejo presentan un nivel de evidencia C-D (228,230,238,239) y un grado de recomendación poco recomendado.

El único tratamiento demostrado es el yeso de contacto total (TCC), que está considerado como el gold estándar. Las terapias farmacológicas utilizadas recientemente en el tratamiento del pie de Charcot no han demostrado eficacia y no se recomiendan para la práctica clínica y se necesita un enfoque terapéutico novedoso para evitar la destrucción ósea patológica del pie de Charcot en su estadio agudo (248).

### **Calzado terapéutico**

La mayoría de GPC seleccionadas coinciden en su recomendación con un nivel de evidencia B, aunque con un grado de recomendación moderado (bastante recomendado – poco recomendado). Astbury et al (228) y Daza et al (234) recomiendan el uso del calzado terapéutico únicamente en pacientes que presenten deformidades; mientras que Kennon et al (229) recomienda su uso para todos los pacientes diabéticos con el fin de disminuir la recurrencia de patologías en el pie y ulceraciones.

La literatura existente insta a todos los pacientes con diabetes a utilizar un calzado terapéutico con el fin de proteger y acomodar el pie con el fin de reducir la aparición patologías e incluso ulceración debido al cizallamiento y la fricción del calzado; aunque siempre bajo la supervisión de un profesional de la salud (249,250).

### **Descarga de presión**

La descarga de presión es el procedimiento terapéutico que tiene como objetivo disminuir la presión sobre la zona afectada. La mayoría de GPC otorgan un nivel de evidencia B y un grado de recomendación bastante recomendado, aunque se encuentra cierta discrepancia entre quienes aconsejan el uso de la descarga de presión para disminuir la presión de las úlceras (227,229,233,234,237) y quienes disciernen de ello por no encontrar suficiente evidencia al respecto que abale su efectividad (231,251).

Astbury et al (228), Daza et al (234) y Kennon et al (229), especifican que sean férulas de contacto total con un nivel de evidencia B y un grado de recomendación bastante recomendado, y a su vez Daza et al (234) y Kennon et al (229) sugieren que las férulas de vidrio inamovibles son una alternativa a las TCC con un nivel de evidencia B y un grado de recomendación moderado.

Barry et al (231) y la CJD (251) no descartan su uso, pero afirman que no tienen suficientes pruebas que constaten su efectividad y por tanto su recomendación basada en la evidencia.

## **Desbridamiento**

El desbridamiento es la técnica por la cual se elimina el tejido esfacelado o necrótico de una herida (231,234). Este tejido actúa como una barrera que impide la aproximación de los bordes de la herida, por lo que es adecuado retirarlo para favorecer la curación de la herida, con cuidado de no dañar el tejido sano (231,234).

La mayoría de GPC analizadas abalan el uso de desbridamientos. La mayoría de GPC proporcionan un nivel de evidencia A y un grado de recomendación fuertemente recomendado (230,233,237,238,251) ; por lo que el desbridamiento se considera una de las técnicas de actuación del pie diabético más recomendadas.

De las GPC seleccionadas, únicamente Barry et al (231) afirma que existe controversia en cuanto a su uso debido a la inconcluyente evidencia encontrada y no indica técnicas específicas, aunque sí reconoce su utilidad más allá de la evidencia. Daza et al (234) además recomienda la retirada de tejido necrótico por cirugía y sugiere el uso de hidrogel como desbridante.

La literatura disponible se encuentra en línea con la mayoría de GPC seleccionadas y respalda la eficacia de varios métodos de desbridamiento, que incluyen el desbridamiento quirúrgico, autolítico y larval, por lo que deberían incluirse como recomendación en todas las GPC (252,253).

## **Apósitos**

Un apósito es cualquier elemento destinado a proteger y cubrir una herida con la finalidad de reepitelizar el tejido dañado (228,234).

El uso de esta técnica cuenta con bastante poca evidencia que avale o rechace dicha técnica. No obstante, tanto Daza et al(234), Astbury et al (228), y CJD Canada (251) recomiendan su uso con un nivel de evidencia B (228,234) y C (251) respectivamente, con un grado de recomendación poco recomendado. Astbury et al (228) y Barry et al

(231) coinciden en el hecho de que la elección de los apósitos dependerá del coste-efectividad, de la experiencia del profesional, de la valoración de la herida así como las preferencias del paciente.

## **Antibioterapia**

Cuando se refieren a los antibióticos, ninguna guía realiza recomendaciones específicas sobre cuál sería el indicado a usar en cada caso. Aunque hay cierta controversia en cuanto a su nivel de evidencia y grado de recomendación, en las GPC seleccionadas predomina un nivel de evidencia B (228,233,237,238) y un grado de recomendación bastante recomendado (228,230,233,237–239) en cuanto a su uso. La mayoría de GPC recomiendan controlar la infección sin citar a un antibiótico específico para llevar a cabo dicha actividad. Daza et al (234) y Barry et al (231) aconsejan que se empleen dichos fármacos cuando las úlceras son progresivas, no cicatrizan y poseen signos de infección. El tratamiento de elección debe seleccionarse teniendo en cuenta los microorganismos resistentes (231).

Kennon et al (229) aconseja comenzar el tratamiento antibiótico si existe infección u osteomielitis y modificar el tratamiento según la respuesta al mismo y las referencias bacteriológicas, debido a que los estudios de calidad de evidencia alta no encuentran evidencias que demuestren que un tipo de antibiótico es más eficaz que otro.

Barry et al (231) aconseja que para infecciones leves se administren antibióticos orales con actividad frente a microorganismos Gram-positivos (254). Para las infecciones moderadas y graves, antibióticos con actividad frente a microorganismos Gram-positivos y Gram-negativas, incluyendo bacterias anaeróbicas. La vía de administración es oral o intravenosa para infecciones moderadas e intravenosa exclusivamente para las infecciones graves. Debido a que ésta es limitada en su mayoría, advierten realizar futuros estudios de investigación donde se puedan lograr resultados concluyentes.

## Tratamientos adyuvantes

Los niveles de evidencia en cuanto a los tratamientos adyuvantes varían entre el nivel B (228,229,233,234) y el nivel Co (controversia) aportado por Barry et al (231). El grado de recomendación varía entre el fuertemente recomendable (229,234) y poco recomendable (230,231,233,239).

Barry et al (231) y Astbury et al (228) coinciden en que los tratamientos adyuvantes no se ofrezcan de manera rutinaria, debido a que pueden llegar a ser muy costosos y sólo deben emplearse como parte de un ensayo clínico.

El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) aumenta la liberación de células progenitoras endoteliales de neutrófilos de la médula ósea y mejora las funciones de los neutrófilos, que a menudo se ven afectadas en personas con diabetes; por lo que se podría utilizar los G-CSF como terapia adyuvante para infecciones del pie diabético

La evidencia disponible en referencia a los G-CSF es baja, pero sugiere que el tratamiento con G-CSF en personas con una infección del pie diabético, incluidas las úlceras infectadas, no parece aumentar la probabilidad de resolución de la infección o la curación de la úlcera del pie (255). Sin embargo, parece reducir la necesidad de intervenciones quirúrgicas, especialmente amputaciones, y la duración de la hospitalización (255). Los médicos pueden considerar agregar G-CSF al tratamiento habitual de las infecciones del pie diabético, especialmente en pacientes con una infección que amenaza la extremidad, pero no está claro qué pacientes podrían beneficiarse (255,256).

Por último, destaca la información contradictoria respecto a la terapia de presión negativa. Por un lado, con un nivel de evidencia B y grado de recomendación fuertemente recomendado, Kennon et al (229) aconsejan emplear dicha terapia sobre todos los pacientes con úlceras de pie diabético; mientras que Barry et al (231) advierte que su uso debe estar limitado a ensayos clínicos o como última alternativa.

## **Dolor neuropático**

Menos de la mitad de las GPC incluidas en el presente estudio presentan información sobre el dolor neuropático. El tratamiento del dolor neuropático presenta un nivel de evidencia que oscila entre A (19) y C (229,230,238), mientras que es fuertemente recomendado por Kennon et al (229) y NICE (230), y bastante recomendado por RNAO (238). Sin embargo, Barry et al (231) sugiere que se encuentra controversia en cuanto a su evidencia y Teage et al (227) sugiere que es nada recomendable el tratamiento del dolor neuropático.

Kennon et al (229) sugiere que pueden usarse antidepresivos, (incluyendo venlafaxina, duloxetina y tricíclicos), antoconvulsionantes (incluyendo pregabalina y gabapentina) y opiáceos combinados con gabapentinas para tratar el dolor.

Únicamente la duloxetina y pregabalina, están formalmente aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos; la clase tricíclica de antidepresivos, han sido efectivos en ensayos clínicos y para el tratamiento del dolor neuropático (257–259).

## **Equipo multidisciplinar**

Las recomendaciones analizadas para el tratamiento del pie diabético a través de un equipo multidisciplinar, muestran cierta disparidad en las GPC consultadas. Astbury, J. et al (228), Kennon B. et al (229) y NICE (230) elaboran recomendaciones al respecto sugiriendo que se realice una intervención multidisciplinar; aunque su nivel de evidencia varía entre B (228) – D (230,239) e incluso Barry et al (231) que afirma que se encuentra controversia; y, el grado de recomendación varía entre bastante recomendable (230,239) y poco/nada recomendable (231,251). Sin embargo, existe literatura que sugiere que un equipo multidisciplinar que evalúe a los pacientes con diabetes mellitus pueden aportar resultados favorables (237,260–262) e incluso reducir la frecuencia de amputaciones (263). Aún de esta forma, debido a la falta de evidencia de calidad y heterogeneidad sustancial en los estudios existentes, estos resultados deben interpretarse con precaución (264,265).

## **Educación sanitaria en diabetes**

La mayoría de las GPC coinciden en la importancia que tiene la educación sanitaria en el cuidado del pie diabético y resulta una parte fundamental en la prevención de la aparición de complicaciones crónicas de la diabetes (84). En cuanto a los niveles de evidencia y los grados de recomendación hay cierta controversia debido a que los niveles de evidencia oscilan entre A (muy fuerte) y D (bajo) y los grados de recomendación también varía entre fuertemente recomendable y poco recomendable; por lo que, a pesar de la controversia en cuanto a la educación sanitaria, la literatura apoya la educación sanitaria como parte de las intervenciones para el pie diabético (84).

En materia de educación sanitaria no existen programas de prevención para la diabetes de tipo 1. Sin embargo, se ha demostrado que los programas de educación para pacientes con diabetes mellitus reducen hasta cuatro veces las complicaciones propias de la diabetes mellitus (8). Los programas de prevención de la diabetes mellitus tipo 2, actualmente tienen como objetivo modificar los factores de riesgo modificables. Para ello prestan especial interés al consumo de tabaco, control de la alimentación, el fomento de actividad física de forma diaria (mínimo 150 minutos/semana)(8).

La respuesta a estos objetivos que se proponen se encuentran en el artículo “Diabetic foot disease: a systematic literature review of patient-reported outcome measures” (175) (Anexo 4).

## **Material y método**

### **Tipo de estudio:**

En esta publicación se realizó una revisión sistemática para conocer, analizar y evaluar las medidas de resultado informadas por pacientes en el manejo clínico del pie diabético.

Esta revisión sistemática fue realizada de acuerdo con las directrices generales y las recomendaciones realizadas por Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) (150) y fue ha sido registrada en PROSPERO con el número de referencia CRD42019118202.

### **Estrategia de búsqueda:**

La estrategia de búsqueda y selección de documentos válidos para esta revisión fue desarrollada por dos investigadores cegados con más de 10 años de experiencia en la evaluación de documentos científicos. En caso de desacuerdo en cuanto a la selección de algún documento, éste era evaluado de nuevo por un tercer investigador externo y cegado.

Las bases de datos consultadas fueron PubMed, CINAHL, Scopus, PEDro, Cochrane, SciELO y EMBASE.

Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda, junto con los operadores booleanos "OR" y "AND": foot, diabet\*, diabetic foot, questionnaire, patient-reported outcome, self-care, valid\*, fiable\*.

### **Criterios de elegibilidad:**

Todos los estudios fueron evaluados mediante la herramienta de lectura crítica Critical Appraisal Skills Programme (CASP) (151,152).

### **Criterios de inclusión:**

Se incluyeron estudios piloto / prospectivos, estudios de cohortes, investigación de encuestas, estudios de casos, ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados / ECA que incluían variables de medida o psicométricas de los instrumentos de resultado informados por pacientes (PROM) y los pacientes con pie diabético constituyeron la población de estudio. No se utilizó ningún filtro de idioma ni tiempo.

### **Criterios de exclusión:**

Se excluyeron los documentos cuyo título o resumen no coincidía con la revisión propuesta. Se excluyeron los estudios que no superaron cinco o más elementos de la lista de verificación de estudios de diagnóstico del Programa de evaluación crítica (CASP) (151,152).

### **Selección de artículos:**

La selección de los documentos válidos para esta revisión fue realizada por dos investigadores cegados con más de 10 años de experiencia en la evaluación de documentos científicos. En caso de desacuerdo en cuanto a la selección de algún documento, éste era evaluado de nuevo por un tercer investigador externo y cegado que decidía su inclusión o no en la revisión. Se seleccionaron artículos cuyos resultados aportaran propiedades psicométricas basadas según los criterios de COSMIN (157).

### **Extracción de datos:**

La herramienta COSMIN (157) fue utilizada para evaluar la calidad metodológica de aquellos documentos que analizan las propiedades psicométricas de las medidas de resultado informada por el paciente (PROM) (155), y poder comparar las propiedades psicométricas de distintos instrumentos de medición en una revisión sistemática (156). En base a COSMIN (155,157), las variables de resultado extraídas fueron: consistencia interna, Test-retest, Inter-rater e Intra-rater, error estándar de medición (SEM), diferencia de medición mínima detectable (MDMD), validez de contenido, validez de constructo, validez de criterio y capacidad de respuesta. Además, las características del cuestionario incluidas fueron: el número de ítems de cada cuestionario, los dominios en los que fueron colocados, las adaptaciones transculturales de cada cuestionario y cómo se evaluó cada cuestionario.

## **Resultados**

Como respuesta a los objetivos propuestos de conocer cuáles son las medidas de resultado informadas por pacientes (PROM) específicas para el pie diabético y cuáles de ellas ofrecen unos mejores resultados en base a las propiedades psicométricas que estas herramientas, los resultados publicados el artículo “Diabetic foot disease: a systematic literature review of patient-reported outcome measures” (175) ofrece una estrategia de búsqueda realizada proporcionó un total inicial de 512 artículos, de los cuales 156 de ellos fueron eliminados debido a que se encontraron duplicados. Los 356 artículos restantes, fueron analizados y tras leer título y resumen fueron eliminados 284 artículos. De los 72 artículos restantes se eliminaron 60 tras la aplicación de los criterios de inclusión/exclusión. No se eliminó ningún artículo tras la evaluación de los artículos

seleccionados, mediante la herramienta CASP (151,152) quedando por tanto, un total de 12 artículos para esta revisión. El flujograma realizado se basó en el documento PRISMA para revisiones sistemáticas (150).

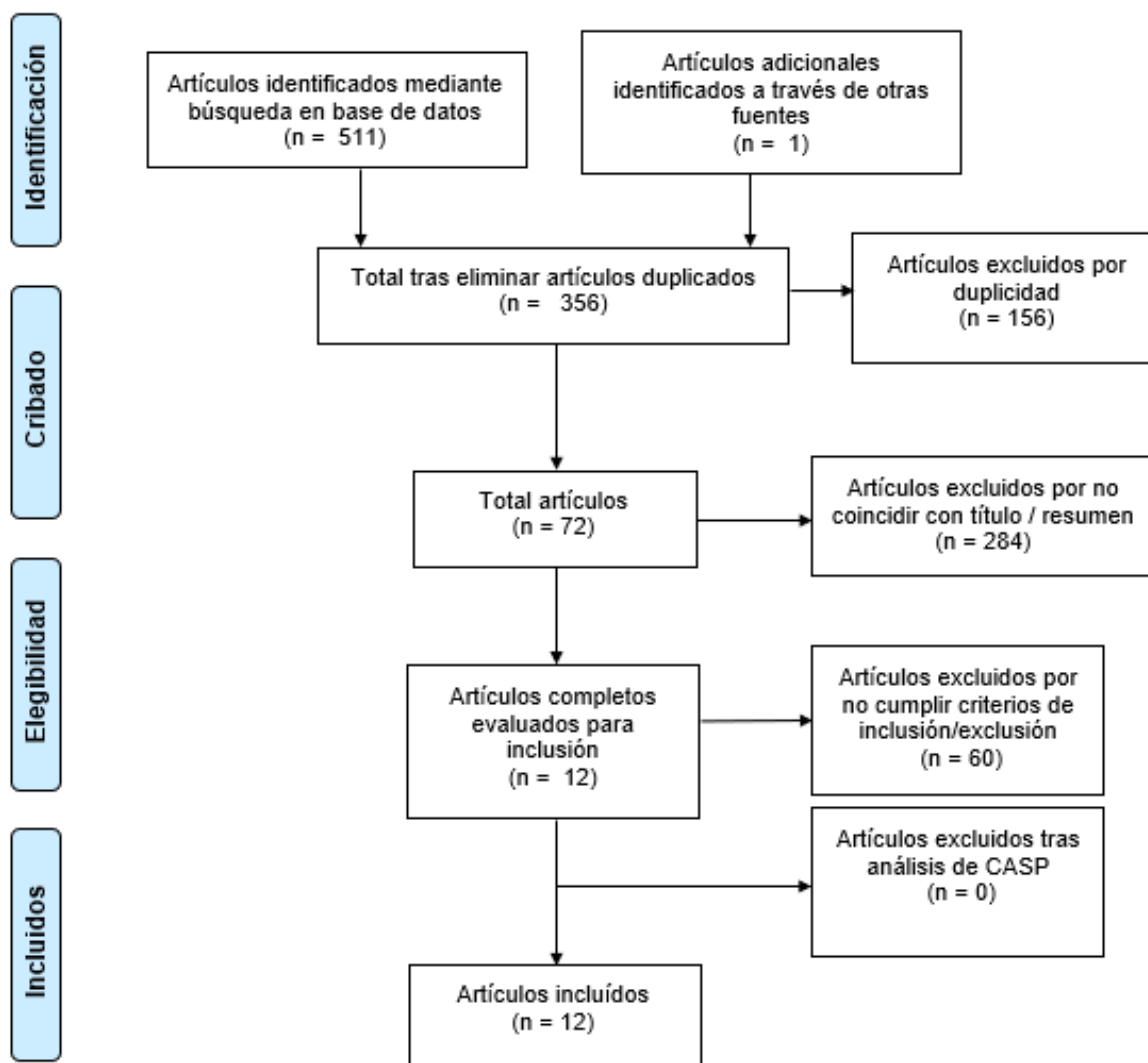


Ilustración 11: Flujograma PRISMA (150) del artículo "Diabetic foot disease: a systematic literature review of patient-reported outcome measures"

Los artículos seleccionados fueron analizados mediante la herramienta de lectura crítica CASP (151,152). Los 12 artículos seleccionados superaron la puntuación mínima y por tanto fueron admitidos en la presente revisión. En la siguiente tabla (Tabla 19) se observa la puntuación obtenida por cada uno de los artículos seleccionados.

Tabla 19: Resultados de análisis de verificación de estudios de diagnóstico del Programa de evaluación crítica (CASP) (151,152) de los artículos seleccionados.

Cuestionarios	Lista de CASP					
	CASP	Sí	Si/No	No	Impacto (Item 12)	General
Diabetes Foot Self-Care Behaviour Scale (DFSBS) (266)	9	-	2	2	Medio	9/2
Diabetic Foot Ulcer Scale Short-Form (DFS-SF) (267)	9	-	2	2	Alto	9/2
Diabetic Foot Ulcer Scale (DFS) (268)	9	-	2	2	Medio	9/2
Foot and Ankle Ability Measure (FAAM) in diabetes (269)	6	3	2	2	Medio	6/3/2
Diabetic foot self-care questionnaire (DFSQ-UMA) (270)	9	-	2	2	Alto	9/2
Health related quality of life questionnaire in diabetic foot ulcer patients (HRQLQDFU) (271)	5	3	3	3	Medio	5/3/3
Patient Interpretation of Neuropathy (PIN) Questionnaire (272)	9	-	2	2	Medio	9/2
American Orthopaedic Foot and Ankle Society Diabetic Foot Questionnaire (AOFAS-DFQ) (273)	9	-	2	2	Alto	9/2
Scoring Mental Health Quality of Life With the SF-36 in Patients With and Without Diabetes Foot Complications (SF-36) (274)	9	-	2	2	Medio	9/2
Foot Health Status Questionnaire (FHSQ) (275)	7	2	2	2	Alto	7/2/2
Neuropathy Quality of Life Instrument NeuroQoI (276)	7	2	2	2	Alto	7/2/2
Questionnaire for Diabetes Related Foot Disease (Q-DFD) (277)	9	-	2	2	Alto	9/2

Los PROMs seleccionados para esta revisión según los criterios de COSMIN (157) fueron un total de 12 cuestionarios.

En la siguiente tabla (ver Tabla 20) se presentan las características estructurares de los cuestionarios fueron clasificadas según el número de ítems, el número de dominios, el número de adaptaciones transculturales y cuáles fueron estas y otros datos de interés expuestos en los PROMs seleccionados, tales como la escala de medición u otros datos válidos para la revisión.

Tabla 20: Características estructurales de los PROM seleccionados

<b>DATOS</b>	<b>ITEMS</b>	<b>DOMINIOS</b>	<b>ADAPTACIONES TRANSCULTURALES</b>	<b>OTROS DATOS INTERÉS</b>
<b>CUESTIONARIO</b> Diabetes Foot Self-Care Behaviour Scale (DFSBS) (266)	7 items	1 dominio (cuidado personal del pie)	No	Escala 4-Likert
Diabetic Foot Ulcer Scale Short-Form (DFS-SF) (267)	29 items	6 dominios (Ocio, Salud física, dependencia / vida diaria, emociones negativas, preocupado por úlceras / pies, preocupación por el cuidado de las úlceras).	griego (278), polaco (279), chino (280) y coreano (281).	Escala Likert de 5 puntos
Diabetic Foot Ulcer Scale (DFS) (268)	58 items	11 dominios: ocio, salud física, actividades diarias, emociones, incumplimiento, familia, amigos, actitud positiva, trato, satisfacción y económico.	No	Escala Likert de 5 puntos
Foot and Ankle Ability Measure (FAAM) in diabetes (269)	21 + 8 items	2 dimensiones	español (282), turco (283), francés (284), japonés (285), chino (286), persian (287), italiano (288), brasileño (289), holandés (290), thai (291) y alemán (292)	Escala Likert (0-4) de "sin dificultad en todo" a "incapaz de hacer "
DFSQ-UMA (270)	16 items	3 dimensiones	francés (293)	Escala Likert (rango de 1 a 5 en forma ascendente)
Health related quality of life questionnaire in diabetic foot ulcer patients (HRQLQDFU) (271)	20 items	6 dominios	No	Likert 0-4. Siendo 0 el peor resultado y 4 el mejor.
Patient Interpretation of Neuropathy (PIN) Questionnaire (272)	39 items	2 dominios (cognitivo y emocional)	No	Escala Likert de 5 puntos (1 totalmente en desacuerdo, 2 en desacuerdo, 3 incierto, 4 de acuerdo y 5 totalmente de acuerdo)
American Orthopaedic Foot and Ankle Society Diabetic Foot Questionnaire (AOFAS-DFQ) (273)	199 items	6 dominios (salud general, cuidado, preocupación, sueño, emoción y físico)	Alemán (294), holandés(295), persa (296), turco (297) e italiano (298).	Las escalas se transformaron a una escala de 0 a 100
Scoring Mental Health Quality of Life With the SF-36 in Patients With and Without Diabetes	36 items	8 dominios (funcionamiento físico, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, funcionamiento social, rol	Adaptado al persa (299)	Cada subescala se puntúa de 0 a 100



Foot Complications (SF-36) (274)		emocional y salud mental)		
Foot Health Status Questionnaire (FHSQ) (275)	17 items	8 dominios (dolor de pie, función del pie, calzado, salud general del pie, salud general, capacidad social, actividad física y vigor)	Brasileño (300) y español (301)	Se presenta una escala ordinal tipo Likert (palabras / frases según una escala numérica)
Neuropathy Quality of Life Instrument NeuroQoI (276)	28 items	6 dominios (doloroso y parestesia, disminución / pérdida de sensibilidad en los pies, motricidad sensorial, limitaciones en las actividades diarias, problemas interpersonales y carga emocional)	Español (302), chino (303) y brasileño (304)	Likert de 5 puntos (excelente, muy bueno, bueno, regular, malo)
Questionnaire for Diabetes Related Foot Disease (Q-DFD) (277)	12 items	5 dominios (neuropatía periférica, vasculopatía periférica, ulceración del pie, amputación y deformidad del pie)	Español (305)	Respuestas dicotómicas y preguntas abiertas

Las propiedades psicométricas de los cuestionarios seleccionados se resumen en la siguiente tabla (ver Tabla 21). En este resumen, las propiedades psicométricas se clasificaron en 3 categorías: fiabilidad, validez y respuesta al cambio, según los criterios de COSMIN (157). Para la fiabilidad se utilizaron las variables de Consistencia interna, Test-retest, Interater e intrater, Standard Error of Measurement (SEM) y Minimum Detectable Measurement Difference (MDMD). A su vez, para la validez se utilizó la validez de contenido, la validez de constructo y la validez de criterio (153,157).

Las propiedades psicométricas calculadas con mayor frecuencia en los PROMs seleccionados fueron la Consistencia Interna a través del Alpha de Cronbach, conociendo sus valores en 9 PROMs, la validez de constructo se calculó en 7 PROMs y el Test-retest en 6 ocasiones.

Aquellas propiedades psicométricas menos aportadas en los documentos fueron el Standard Error of measurement, sensibilidad y Minimum Detectable Measurement difference apareciendo estas propiedades en un único documento respectivamente.

Tabla 21: Propiedades de medición y características psicométricas de las PROM seleccionadas

Escala Cuestionario	FIABILIDAD						VALIDEZ		
	TEST-RETEST	INTER-RATER	INTRA-RATER	CONSISTENCIA INTERNA	ERROR ESTÁNDAR DE MEDICIÓN	DIFERENCIA DE MEDICIÓN MÍNIMA DETECTABLE	CONTENIDO	CONSTRUCTO	CRITERIO
<i>Diabetes Foot Self-Care Behaviour Scale (DFSBS) (266)</i>	ICC= 0,92	-	-	$\alpha= 0,73$	-	-	CVI= 0,83-1	KMO= 0,72 Test Bartlett = 475,86 Mann-Whitney Z= -3,09	r = 0,45 vs Subescala cuidado de pies DSCS
<i>Diabetic Foot Ulcer Scale Short-Form (DFS-SF) (267)</i>	-	ICC= 0,54 - 0,77	-	$\alpha= 0,74-0,94$	-	-	-	r= 0,35- 0,63	-
<i>Diabetic Foot Ulcer Scale (DFS) (268)</i>	ICC= 0,16 - 0,84	-	-	$\alpha= 0,22-0,95$	-	-	Entrevistas semiestructuradas del grupo focal	Convergente= r>0,4 (93%) Discriminante= 65%-100%	-
<i>Foot and Ankle Ability Measure (FAAM) in diabetes (269)</i>	-	-	-	-	-	-	-	Convergente= r=0,29-0,71 Discriminante= F(1, 82) = 4,6	-
<i>DFSQ-UMA (270)</i>	ICC= 0,16 - 0,86	ICC= 0,89 - 0,92	-	$\alpha= 0,89$	-	-	revisión, panel expertos y entrevista cognitiva	KMO= 0,89 Test Bartlett = p<0,001	r= -0,15 a -0,226
<i>Health related quality of life questionnaire in diabetic foot ulcer patients (HRQLQDFU) (271)</i>	-	-	-	$\alpha= 0,86$	-	-	CVI= 0,2-1	$\alpha= 0,80$	-

Escala Cuestionario	FIABILIDAD						VALIDEZ		
	TEST-RETEST	INTER-RATER	INTRA-RATER	CONSISTENCIA INTERNA	ERROR ESTÁNDAR DE MEDICIÓN	DIFERENCIA DE MEDICIÓN MÍNIMA DETECTABLE	CONTENIDO	CONSTRUCTO	CRITERIO
<i>Patient Interpretation of Neuropathy (PIN) Questionnaire (272)</i>	r Pearson= 0,51– 0,64	-	-	$\alpha = 0,62-0,90$	-	-	-	Convergente= $r > 0,5$ Discriminante= $< 0,4$	-
<i>American Orthopaedic Foot and Ankle Society Diabetic Foot Questionnaire (AOFAS-DFQ) (273)</i>	ICC=0,35 - 0,85	-	-	$\alpha = 0,57-0,94$	SEM=6,49- 27,07	MDMD=14,29- 66,67	-	-	-
<i>Scoring Mental Health Quality of Life With the SF-36 in Patients With and Without Diabetes Foot Complications (SF-36) (274)</i>	-	-	-	$\alpha = 0,66-0,92$	-	-	-	Análisis factorial ortogonal y oblicuo P = $< 0,00001 - 0,005$	-
<i>Foot Health Status Questionnaire (FHSQ) (275)</i>	ICC=0,74 - 0,92	-	-	$\alpha = 0,89-0,95$	-	-	-	-	-
<i>Neuropathy Quality of Life Instrument NeuroQoI (276)</i>	-	-	-	$\alpha = 0,86-0,95$	-	-	Revisión literatura, panel expertos y entrevistas semiestructurada	-	-
<i>Questionnaire for Diabetes Related Foot Disease (Q-DFD) (277)</i>	k = 0.42– 1.00	k = 0.52– 1.00	k = 0.42– 1.00	-	-	-	panel expertos	k = 0.41–1.0	-

## Fiabilidad de los cuestionarios

Para el Test-retest la mayoría de cuestionarios que aportan el dato de forma cuantitativa utilizan el Coeficiente Correlación Interclase (ICC), a excepción de la prueba PIN (272) que utiliza el Coeficiente Pearson y el Q-DFD (277) que utilizaba el coeficiente de Kappa para calcularlo. Los PROMs que mejores resultados aportan para este parámetro es el DFSBS (266) (ICC=0,92) y el FHSQ (275) (ICC=0,74-0,92), mientras que el DFS (268) y el DFSQ-UMA (270) presentan un ICC moderado, 0,16-0,84 y 0,16-0,86 respectivamente. De forma cualitativa se podrían clasificar los resultados en excelente (0,8-1), buena (0,6-0,8), moderada (0,4-0,6) y pobre (<0,4). De esta forma se podría afirmar que el DFSBS (266) aporta una fiabilidad excelente; el FHSQ (275) aporta una fiabilidad buena-excelente; y tanto el DFS (268) como DFSQ-UMA (270) presentan un rango bastante variable con un fiabilidad que varía entre pobre-buena.

Respecto a los Inter e intra-rater, los únicos cuestionarios que muestran los resultados son el DFS-SF (267) con unos resultados inter-intra buenos y el DFSQ-UMA (270) con unos resultados excelentes, aportando un inter-rater de ICC de 0,54-0,77 y 0,89-0,92 respectivamente y el Q-DFD (277) que aporta unos valores interevaluadores e intraevaluadores  $k = 0,52-1,00$  y  $k = 0,42-1,00$  respectivamente.

La consistencia interna se encuentra en todos los PROMs de la presente revisión a excepción del FAAM (269) y Q-DFD (277) y los cuestionarios que aportan los valores más altos son FHSQ (275), NeuroQol (276) y DFS-SF (267) con un Alpha de Cronbach de 0,89-0,95 (275); 0,86-0,95 (276) y 0,74-0,84 (267) respectivamente. El cuestionario que ofrece una consistencia interna con un rango más variable es DFS (268) con un Alpha de Cronbach de 0,22-0,95. Esta variable es fundamental para la evaluación de un cuestionario porque es una medida directa de confiabilidad e indirecta de validez de constructo, ya que es una estimación de la correlación entre los ítems (306).

En relación a la diferencia de medición mínima detectable (MDMD) y el error estándar de medición (SEM) únicamente el AOFAS-DFQ (273) presenta con unos valores SEM de 6,49-27,07 y MDMD de 14,29-66,67 respectivamente.

## Validez de los cuestionarios

En cuanto a la validez de contenido, la mayoría de los PROMs aportaron una descripción del objetivo de medición, revisión de la literatura, panel de expertos y entrevistas. Además, algunos de ellos, (DFS-SF(267), DFSQ-UMA(270)) detallaron la interpretabilidad de los ítems.

En cuanto a la validez de constructo, la mayoría de PROMs no tiene una calificación moderada. Los cuestionarios que mejores datos aportan son el DFSQ-UMA (270) con un valor de prueba de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO)=0.89 y test Bartlett =  $p < 0,001$  y el DFSBS (266) con un KMO=0.72.

Respecto a la validez de criterio ninguna de las PROM obtuvo una calificación positiva para esta propiedad, lo que requirió una fuerte correlación con el estándar de oro. Los únicos cuestionarios que aportaron datos fueron el DFSBS (266) con un  $r = 0,45$  vs Foot Care Subscale of DSCS y el DFSQ-UMA (270) con un  $r = -0,15$  to  $-0,226$ .

En cuanto a la Validez de Criterio, los cuestionarios que proporcionaron datos fueron DFSBS (266) ( $r = 0,45-0,87$ ), FAAM (269) ( $r = 0,29-0,71$ ), DFSQ-UMA (270) ( $r = -0,15$ ), PIN (272) ( $\beta = -0,04-0,45$ ), NeuroQol (276) ( $\beta = 0,24-0,40$ ) y Q-DFD (277) ( $k = 0,43-0,90$ ). Esta propiedad se entiende fundamental porque es la relación de cada cuestionario con su Gold Standard y así garantiza que el cuestionario mide lo que debería estar midiendo (307). Las propiedades de medida o características psicométricas calculadas con mayor frecuencia en las PROM seleccionadas fueron la Consistencia Interna a través del Alfa de Cronbach ( $\alpha$ ), sus valores conocidos en 9 PROM, la Validez de Constructo calculada en 7 PROM y el Test-retest en 6 PROM. Además, se realizó un análisis de tendencias de fiabilidad y consistencia interna que se muestra en las Figuras 12 y 13 respectivamente.

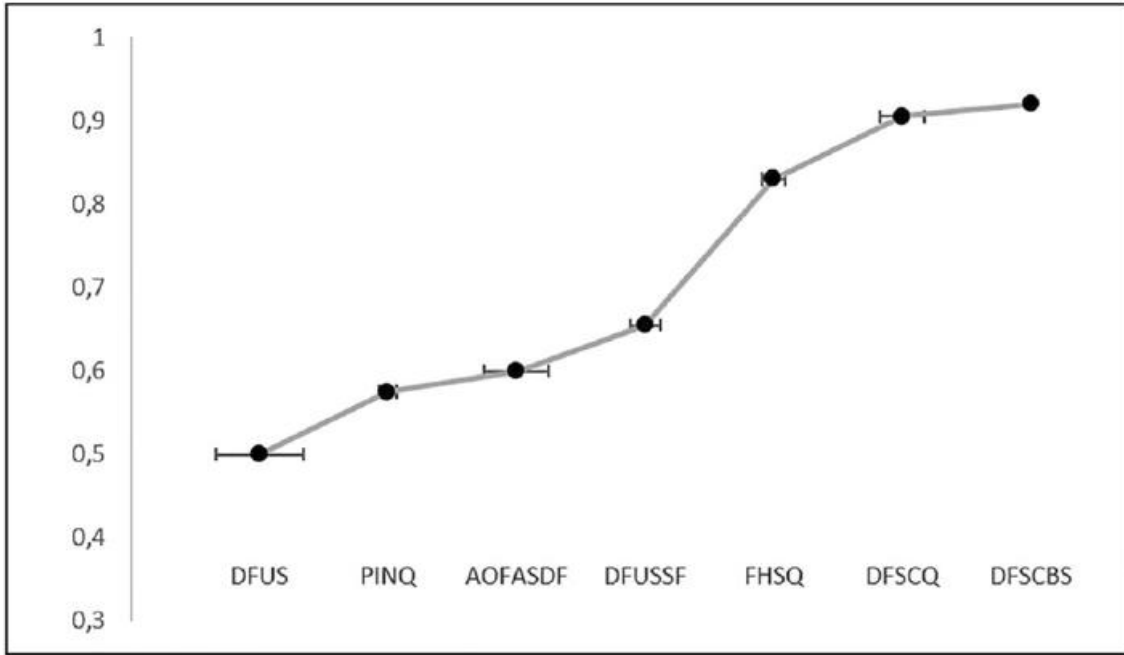


Ilustración 12: Línea de tendencia de fiabilidad (test-retest) de evaluación de pacientes con pie diabético.

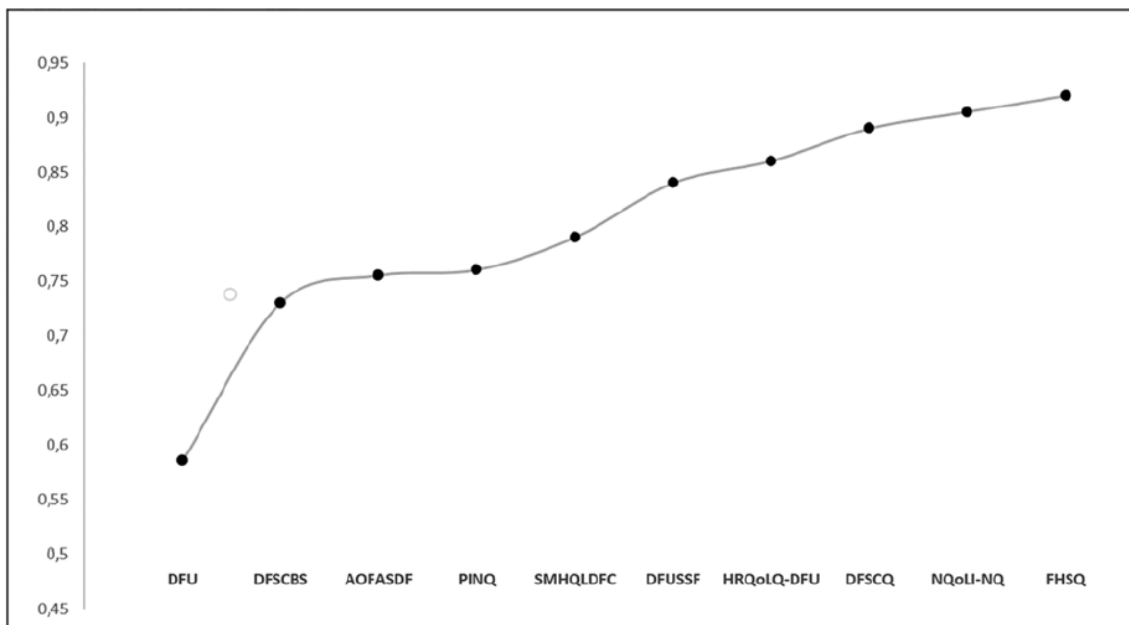


Ilustración 13: Línea de tendencia de consistencia interna (test-retest) de los cuestionarios para la evaluación de pacientes con pie diabético.

El DFSQ-UMA (270) es el PROM que más propiedades psicométricas aporta basados en los criterios COSMIN. Este cuestionario, cuyo objetivo es evaluar el autocuidado del pie en pacientes diabéticos sin amputación. Este PROM muestra los valores de Test-retest (ICC=0.16-0.86), Inter rater (0.89-0.92), Consistencia interna ( $\alpha=0,89$ ), validez de contenido, validez de constructo (KMO= 0.89 y Bartlett test=  $p<0,001$ ) y validez de criterio  $r= -0.15 -0.226$ ).

La FAAM (269) a pesar de que a nivel metodológico solo aporta los datos para la validez de constructo según los criterios COSMIN es el PROM más adaptado en diferentes idiomas y poblaciones (español (282), turco (283), francés (284), japonés (285), chino (286), persian (287), italiano (288), brasileño (289), holandés (290), thai (291) y alemán (292)).





# CAPÍTULO 6.

## Discusión.



El motivo fundamental de realizar una evaluación es determinar el estado de riesgo que presenta un paciente de desarrollar complicaciones propias de la diabetes (170). La evaluación rutinaria del pie resulta fundamental para la prevención, elaboración de un diagnóstico precoz de las complicaciones propias del pie diabético y valoración del tratamiento propuesto en los casos donde se requiere (171), además de colaborar en el mantenimiento de la calidad de vida de las personas que padecen esta enfermedad (171–173).

Con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes con diabetes se han utilizado las GPC debido a que estos documentos son un conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas (84), y por tanto, son el documento informativo de referencia para los profesionales sanitarios en la práctica clínica para la estandarización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos (219,220).

No obstante, en las GPC seleccionadas para este documento, a pesar del consenso que se muestra en cuanto a la importancia de la evaluación del pie, no todas las GPC consultadas incluyen el monofilamento Semmes-Weinstein, el diapasón ni la monitorización de la temperatura, aunque estos son sistemas de valoración del pie diabético con una alta frecuencia de uso clínico (234,238).

En cuanto a la descarga de presión la mayoría de GPC únicamente hacen referencia a las férulas de vidrio y a las férulas de contacto total o Total Coast; sin embargo, existen otros elementos que se emplean a menudo en la práctica clínica (308,309).

Los elementos de descarga más usados son:

- Filtro adhesivo: este mecanismo es un tratamiento provisional que está formado por un tejido compacto de fibras de lana y una lámina adhesiva que permite su fijación al pie. Los tamaños más usados son los fieltros de 8-10mm de grosor, aunque pueden llegar a 15-20mm de grosor. Está indicado para disminuir la presión sobre una zona lesionada, proteger y prevenir la aparición de nuevas úlceras. La principal ventaja de los fieltros es la facilidad de uso y coste. Sin embargo, este elemento va perdiendo grosor con el tiempo de deambulación, por lo que es necesario cambiarlo cada 48-72 horas y no debe superar nunca los 7 días (6,308,309).
- Siliconas: estos elementos tienen como finalidad proteger y evitar la fricción. Están formadas por un polímero bicomponente que se activa con la combinación

de un catalizador. Existen siliconas duras, semiduras y blandas y su elección depende del objetivo que se quiera establecer, aunque el tipo de silicona más aconsejado para el pie diabético es la silicona de consistencia blanda (6,308,309).

- Vendas de yeso o fibra de vidrio: estas descargas tienen como objetivo inmovilizar un área para descargar una lesión. Suelen estar formadas por vendas de yeso o por una malla de fibra de vidrio con resina de poliuretano (6,308–311).
- Férula de contacto total o Total Coast. Esta férula está considerada el gold estándar de tratamiento para las úlceras de pie diabético. Consiste en una férula de escayola ligeramente acolchada que está en contacto con toda la planta del pie y la parte inferior de la pierna (312).
- Férula de descarga plastic cast: este tipo de férula está indicado cuando existen úlceras de gran tamaño. Este tipo de férulas está compuesta por fieltros adhesivos combinados con vendas de resina de vidrio (6,308–311).
- Soportes plantares: los soportes plantares tienen como objetivo realizar una descarga de la zona lesionada y redistribuir la presión en la planta del pie. Su principal ventaja reside en que son elementos que pueden retirarse para realizar curas, puede adaptarse al calzado habitual que utilice el paciente y permite la deambulación normal (308,309).

En cuanto al desbridamiento, la literatura disponible se encuentra en línea con la mayoría de GPC seleccionadas y respalda la eficacia de varios métodos de desbridamiento, que incluyen el desbridamiento quirúrgico, autolítico y larval, por lo que deberían incluirse como recomendación en todas las GPC (252,253), aunque no especifican cuándo se debería utilizar cada uno de los desbridamientos en función de las características de la herida.

Según la literatura disponible, los tipos de desbridamiento más utilizados en el pie diabético son el desbridamiento quirúrgico, enzimático o autolítico y mecánico.

- El desbridamiento quirúrgico es el más recomendado para la úlcera de pie diabético (313), aunque en úlceras con compromiso vascular no se aconseja su uso (313). Se ha demostrado que el desbridamiento quirúrgico de una úlcera

diabética facilita la cicatrización de forma más rápida que aquellas úlceras que no se desbridan o no se desbridan suficientemente (313,314). En este procedimiento se elimina tanto el tejido necrótico como la posible hiperqueratosis perilesional que pueda aparecer para disminuir la presión (315).

- El desbridamiento larval (TDL) es, junto con el desbridamiento quirúrgico, la forma desbridante más recomendada. El empleo de larvas necrófagas (larvas de dípteros) facilita la eliminación del tejido muerto, dañado o infectado, limpiando de esta forma tanto los bordes como el fondo de una herida. Este tipo de desbridamiento tiene efecto antibacteriano y antiinflamatorio. El efecto antibacteriano reside en que las larvas inhiben la multiplicación bacteriana, mientras que el efecto antiinflamatorio tiene dos mecanismos de acción; el primer mecanismo se debe a que produce una inhibición de la activación de la cascada del complemento de manera dosis dependiente, el segundo mecanismo es que disminuye la secreción de elastasa, peróxido de hidrogeno y citocinas, que son sustancias proinflamatorias (253,316).

Una revisión sistemática de Cochrane (nivel evidencia A) del año 2010 (253), afirma que el desbridamiento larval aumenta la tasa de curación en úlceras del pie diabético y disminuye de forma significativa el área de la herida.

- El desbridamiento enzimático o autolítico utiliza enzimas proteolíticas como puede ser la colagenasa. Este tipo de desbridamiento es muy útil, aunque se debe tener en cuenta que las enzimas proteolíticas se inactivan con la interacción de alcohol, peróxido de hidrógeno y metales como la plata y el mercurio (317). La pomada de colagenasa clostridial (CCO) es el agente más utilizado para el desbridamiento enzimático (314,318).
- El desbridamiento mecánico de la irrigación se utiliza principalmente en estadios iniciales para la estimulación del tejido de granulación (319).

En cuanto a los apósitos, existe controversia en cuanto a la evidencia existente respecto al uso de esta técnica. A pesar de ser una técnica muy habitual en la práctica clínica las GPC indican que esta técnica no presenta suficiente evidencia que avale o rechaza el empleo de apósitos. Sin embargo, existen documentos en los que aseguran que el uso de apósitos para la cura de úlceras diabéticas supone una herramienta de gran utilidad ya que además de proteger la herida aportan la posibilidad de controlar las infecciones,

a través de los apósitos antibacterianos; controlar el exudado o estimular la granulación del tejido (320–322).

En línea con la controversia existente en cuanto a su uso se encuentran dos revisiones sistemática de Cochrane (nivel evidencia A) en las que en una de ellas se defiende el empleo de apósitos de hidrogel (253) en la que sugiere que el hidrogel aumenta la tasa de curación de las úlceras del pie diabético en comparación con los apósitos de gasa o la atención estándar; por tanto estas técnicas deberían de incluirse en las GPC para su recomendación y su uso en base a la evidencia encontrada en cuanto a su efectividad, mientras que existe otra revisión sistemática de Cochrane del año 2015 (323) en la que afirma que actualmente no hay evidencia sólida de diferencias entre los apósitos para cualquier resultado en las úlceras del pie en personas con diabetes (tratadas en cualquier entorno).

La evidencia disponible en cuanto al uso de apósitos es inconcluyente como para formular recomendaciones de uso específicas y por tanto se precisa más investigación para evaluar sus efectos y utilidad (228,251,323).

Aún así, existen documentos en los que se defiende el empleo de los apósitos y formula recomendaciones específicas para facilitar el correcto empleo de los distintos tipos de apósitos que existen (321). En línea con la literatura que defiende el empleo de los apósitos se encuentra Turner et al (321), que describe como apósito ideal aquel que cumple con las siguientes características:

- Biocompatible.
- Ofrecer protección a la úlcera de agentes externos (agresiones físicas, químicas o microbiológicas).
- Mantener la humedad del lecho de la úlcera y mantener seca y sana la piel perilesional).
- Permitir un manejo del exudado e intercambio gaseoso.
- No dejar residuos en la herida y facilitar la adaptación en cualquier localización.
- Fácil de aplicar y retirar de forma indolora (321).

Los apósitos, según sus características pueden clasificarse en apósitos de contacto, apósitos específicos para heridas, y antimicrobianos:

## Apósitos de contacto con heridas

- Apósito de baja adherencia y materiales en contacto con las heridas: los apósitos de baja adherencia y los materiales que se encuentran en contacto con las heridas suelen estar formados por elementos de algodón que se colocan en contacto directo con la herida. Estos apósitos pueden tener medicamentos (apósitos con povidona/clorhexidina) o ser no medicamentosos (apósito con parafina) (324–326).
- Apósitos absorbentes: los apósitos absorbentes se colocan sobre la herida directamente y pueden emplearse como capas absorbentes complementarias en aquellas heridas que tienen mucho exudado (324–326).

## Apósitos específicos para heridas

- Apósitos de Alginato: los apósitos de alginato se caracterizan por ser muy absorbentes. Estos apósitos se presentan en forma de alginato de calcio o alginato de calcio y sodio, que a su vez, pueden combinarse con colágeno.

Los apósitos de alginato, cuando entran en contacto con la superficie de la herida, forman un gel en la zona de la herida que más tarde es fácil de eliminar a la hora de quitar el apósito o con solución salina estéril (327,328).

- Apósitos de Hidrogel: los apósitos de hidrogel están formados por polímeros insolubles reticulados con un porcentaje de agua que puede llegar hasta el 96%. Estos apósitos se caracterizan por su capacidad de absorber el exudado de una herida o poder rehidratarla en función de la humedad presente en la herida (322,328,329).
- Películas (apósitos de membrana y películas permeables): la principal característica de las películas es su permeabilidad al oxígeno y al vapor de agua, pero no son permeables ni al agua ni a microorganismos (322).
- Apósitos de polímeros blandos: los apósitos de polímeros blandos están formados por un polímero de silicona blando alojado en una capa no adherente y tiene una capacidad moderada/media de absorber el exudado de una herida. Los apósitos de polímeros blandos más usados son Mepitel® y Urgotul® (325,326,330).

- Apósitos hidrocoloides: los apósitos hidrocoloides están formados por una matriz hidrocoloide adherida a una película. Se caracterizan por ser apósitos oclusivos que cuando el apósito entra en contacto con la superficie de la herida forma un gel con capacidad de humedecer la herida (Granuflex®) (322,326,330). Además, se han desarrollado apósitos con capacidad de proporcionar humedad a la herida sin necesitar de ser apósitos oclusivos y son más absorbentes que los hidrocoloides (su capacidad de absorción es parecida a los alginatos), entre los que destaca Aquacel® (331).
- Apósitos de acción capilar: los apósitos de acción capilar están formados por un núcleo de fibras hidrófilas situado entre dos capas de contacto de baja adherencia y con capacidad de absorción (322)
- Apósitos absorbentes de olores: la principal característica de los apósitos absorbentes de olor es que contienen carbón y se utilizan tanto para absorber olores como apósitos secundarios para aumentar la absorción del exudado presente en la herida. Un ejemplo de este tipo de apósitos es Carboflex® (322,326,330).

#### Apósitos antimicrobianos

- Apósitos impregnados de plata: la principal aplicación de los apósitos impregnados con plata es el tratamiento de heridas infectadas debido a las propiedades antimicrobianas de los iones de plata. Entre los apósitos impregnados con plata destacan Acticoat®, Urgosorb Silver® y las espumas de plata (322,326,330).
- Apósitos impregnados de yodo: los apósitos impregnados de yodo actúan como antiséptico en las heridas. Entre los apósitos impregnados de yodo más destacados se encuentran Iodoflex® e Iodozyme® (322,326,330).
- Apósitos impregnados de miel: la miel presenta propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias, por lo que los apósitos impregnados con miel están indicados para el tratamiento de heridas agudas o crónicas. Entre los apósitos impregnados de miel más destacados se encuentran Medihoney® y Activon Tulle® (332).

Respecto a la antibioterapia existen distintos estudios que defienden el empleo de antibioterapia para el tratamiento del pie diabético debido a que produce una mejora o resolución de la infección en el 80-90% de las infecciones leves-moderadas y un 60-80% de las infecciones graves o en casos de osteomielitis. Estos resultados pueden verse afectados debido a signos de infección sistémica, una inadecuada perfusión de la extremidad, presencia de osteomielitis, necrosis o gangrena (131,133). Por otro lado se encuentra una revisión sistemática de Cochrane (333) (nivel evidencia A), que sugiere que es necesaria más investigación para evaluar la efectividad de diferentes antibióticos para el tratamiento de las infecciones del pie debido a que no hay suficientes estudios con una calidad de la evidencia alta; en gran parte debido a las limitaciones en el diseño de los ensayos, y las diferencias importantes entre la literatura existente en cuanto a la diversidad de antibióticos evaluados, la duración de los tratamientos y los puntos temporales en los que se evaluaron los resultados (333,334).

Ghotaslou et al (335) afirma que entre 40-60% de los pacientes con úlceras de pie diabético reciben antibioterapia; sin embargo, los ensayos clínicos publicados muestran que el tratamiento con antibióticos (tanto locales como sistémicos) no mejoran el resultado de las lesiones no infectadas, por lo que la clave para una terapia antibiótica correcta es alcanzar una concentración antibiótica apropiada únicamente en el sitio de la infección.

Lipsky et al (131) elaboró una guía con el objetivo de elaborar un documento sobre el manejo del paciente diabético con sospecha o evidencia de infección en el pie y su tratamiento específico a través de la antibioterapia.

Respecto a los tratamientos adyuvantes, la mayoría de las GPC únicamente hacen mención al factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).

Se ha encontrado un documento en el que Cruciani et al (336) observó que los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) mejora las funciones de los neutrófilos, que suelen estar afectados en personas con diabetes, a través de la liberación de células progenitoras endoteliales de neutrófilos de la médula ósea. Este procedimiento ayuda en el tratamiento de úlceras diabéticas infectadas y ayuda a reducir el número de úlceras que necesitan intervenciones quirúrgicas tanto para desbridamientos quirúrgicos como de amputaciones.

En cuanto a las terapias de presión negativa (TPN), existe información contradictoria respecto al empleo de esta técnica debido a que Kennon et al (229) aconsejan emplear

dicha terapia sobre todos los pacientes con úlceras de pie diabético, con un nivel de evidencia B y grado de recomendación fuertemente recomendado; mientras que Barry et al (231) advierte que su uso debe estar limitado a ensayos clínicos o como última alternativa. Sin embargo, existen documentos que sugiere que la TPN está indicada para el tratamiento de las úlceras del pie diabético y su principal acción reside en la extracción del líquido de la herida a través de un vacío sellado. Este procedimiento tiene como finalidad mejorar la perfusión tisular y promover la formación de tejido de granulación a través de la estimulación local celular (308,337,338).

Además del factor estimulante de colonias de granulocitos y la terapia de presión negativa, existen otros tratamientos adyuvantes que pueden emplearse en el tratamiento del pie diabético como son el caso de los factores de crecimiento, la terapia láser y los ultrasonidos.

En cuanto a los factores de crecimiento más usados son los factores de crecimiento derivados de plaquetas, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento transformante beta y el Becaplermina, que es un factor de crecimiento derivado de plaquetas recombinante (339). Buchberger et al realizó un metaanálisis (339) en el que evaluó la evidencia del tratamiento de las úlceras del pie diabético a través del uso de factores de crecimiento y sustitutivos activos de la piel. Como resultados de este metaanálisis se obtuvo una disminución del tiempo de curación de las heridas y una disminución de la tasa de amputación.

Respecto a la terapia láser se trata de un tipo de electroterapia no ionizante que se pueden agrupar en dos grandes grupos: los láseres de alta intensidad, que tienen principios antiinflamatorios y analgésicos; y los láseres de baja intensidad, los cuales cauterizan al mismo tiempo que cortan (340,341). Los láseres de baja intensidad son el tipo de terapia láser más indicado para el tratamiento de úlceras de pie diabético ya que producen un efecto antiinflamatorio (igual que los láseres de alta intensidad) debido a que inhibe las prostaglandina, las citoquinas y las interleuquinas, (342) previene la aparición de edema, ayudan a preservar los tejidos y los nervios adyacentes de la zona de lesión y contribuye a reducir el dolor (343).

En cuanto a los ultrasonidos son uno de los agentes electrofísicos más usados en el ámbito clínico (344). Los ultrasonidos aplicados a una alta frecuencia se absorben de manera más superficial que las ondas de baja frecuencia, variando así su aplicabilidad (345). Su influencia en el pie diabético reside en que durante la fase inflamatoria, los ultrasonidos estimulan las plaquetas, macrófagos y fagocitos (344) y en aquellos tejidos

en los que la reparación es inviable, contribuye a la consecución de la fase inflamatoria (344). Además, los ultrasonidos también poseen un efecto desbridante y ayuda a reducir el tamaño de las heridas (346,347) y reducir la carga bacteriana de las heridas (346).

En cuanto a la evaluación de los resultados en la atención de pacientes con diabetes son el resultado de la combinación de datos clínicos recogidos a través de OCONs y PROMs y aportan datos sobre medidas de salud, funcionamiento y carga específica de la enfermedad (348,349).

Distintos estamentos internacionales, entre los que destaca la IDF (350–352), ISPAD (353) y ADA (354), recomiendan el uso regular de los PROMs en el control de la diabetes con el objetivo de controlar los aspectos psicológicos derivados de la diabetes. Se ha demostrado que el uso de los PROM mejoran el cuidado de la diabetes (348).

A pesar de la cantidad de PROM existentes y la literatura existente sobre estos, actualmente no hay consenso sobre qué PROM utilizar como gold estándar en la práctica clínica (348,349).

La aplicación clínica de las PROM es relevante para la detección y seguimiento de diferentes patologías (355). Por lo tanto, considerando el pequeño número de PROM validados centrados en la enfermedad del pie diabético y la falta de propiedades de medición calculadas por estos cuestionarios, se recomienda mejorar y hacer cuestionarios específicos para la evaluación de la enfermedad del pie diabético.

DFSQ-UMA (270) es una de las PROM que proporciona mayor número de propiedades de medida. El objetivo del cuestionario es evaluar el autocuidado del pie en pacientes con diabetes sin amputación. Esta PROM mostró valores de Test-retest (ICC = 0,16-0,86), Inter-evaluador (ICC = 0,89-0,92), Consistencia interna ( $\alpha$  = 0,89), Validez de contenido, Validez de constructo (KMO = 0,89 y Test de Bartlett  $p < 0,001$ ) y Validez del criterio ( $r = 0,15-0,226$ ). Por tanto, se puede decir que este cuestionario tiene propiedades de medición que varían entre bueno y excelente, a excepción del Test-retest (ICC = 0,16-0,86), que tiene un rango variable muy amplio y va de malo a excelente.

FAAM (269) es el PROM más adaptado a diferentes idiomas y poblaciones, aunque solo proporciona datos de Validez de Constructo. DFSBS es un cuestionario para pacientes

con diabetes y neuropatía periférica (266). FAAM está diseñado para evaluar las funciones físicas y las actividades de la vida diaria de la población diabética (269).

DFS-SF (267) se centra en las úlceras del pie y detecta cambios en el estado clínico de manera más consistente que su versión más larga DFS (268).

HRQLQDFU también evalúa la calidad de vida de los pacientes con úlcera de pie diabético (271).

El Q-DFD (277) determina la presencia de neuropatía periférica y enfermedad vascular periférica.

PIN es un autoinforme para la evaluación de los aspectos cognitivos y emocionales de los pacientes con neuropatía periférica diabética (DPN) que influyen en el autocuidado de los pies (272).

SF-36 (274) es un cuestionario diseñado para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud y FHSQ evalúa y compara la calidad de vida relacionada con la salud del pie y el impacto general sobre la salud (275). AOFAS-DFQ es la versión específica para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes con pie diabético (273).

En cuanto a las características estructurales de los cuestionarios, cabe destacar la gran variabilidad de dominios e ítems que componen los diferentes cuestionarios. Se debe considerar la aplicabilidad de cada cuestionario, la población objetivo, el tiempo necesario para completarlo, las diferentes versiones de cada uno y las adaptaciones transculturales a diferentes idiomas que permitan la comparación de resultados entre diferentes países o culturas.

El tiempo óptimo estimado para completar un cuestionario que contiene de 20 a 30 preguntas es de aproximadamente 15 minutos (307). Por tanto, sería adecuado proponer una versión más corta de aquellos cuestionarios que superen el tiempo óptimo de cumplimentación.

A la hora de clasificar los resultados los dominios adquieren especial relevancia estableciendo una diferenciación clara según los distintos bloques por los que se les está interrogando al paciente. Cabe destacar que únicamente DFSBS(266), HRQLQDFU(271), PIN(272), SF-36(274), FHSQ(275) presentaban la escala de medición empleada en el cuestionario.

Respecto a los datos psicométricos, la mayoría de los PROMs aportan datos completos en relación a pacientes con diabetes, aun así, en relación al pie diabético el número de cuestionarios validados que aporten datos psicométricos se reduce considerablemente.

A diferencia de esta revisión, que mostró que DFSQ-UMA (270) y Q-DFD (277) son las PROM más apropiadas para la evaluación de la enfermedad del pie diabético, una revisión sistemática identificó a FHSQ como la PROM de mayor calidad disponible para pie y tobillo y para pacientes con diabetes. Esto puede deberse, además de que la población de estudio no es la misma, a que se sabe que no todos los pacientes diabéticos presentan pie diabético; en esta revisión se tomaron en cuenta los valores numéricos de las propiedades de medición, no solo si estaban presentes o no (356).

De la misma manera, otra revisión sistemática aplicó los criterios COSMIN para identificar la mejor PROM para el autocuidado de la diabetes; este fue el Instrumento de autocontrol de la diabetes, aunque requiere una mayor adaptación a otros idiomas (357). La misma carencia presenta el cuestionario DFSQ-UMA, que no tiene adaptaciones transculturales.

El cuestionario FAAM (269) es el que presenta el mayor número de adaptaciones transculturales (español (282), turco (283), francés (284), japonés (285), chino (286), persian (287), italiano (288), brasileño (289), holandés (290), thai (291) y alemán (292)).

En consonancia con nuestro estudio, otra revisión sistemática concluye que un número creciente de estudios respaldan las intervenciones PROM centradas en el usuario para proporcionar mejoras específicas en la atención de las personas con diabetes (348). Una revisión sistemática concluye que se utiliza una gran diversidad de PROM para pacientes con diabetes: la calidad de vida, los síntomas depresivos y la adherencia al tratamiento son los dominios más comunes que utilizan estos PROM para la evaluación (358). De acuerdo con esto, los resultados de este trabajo muestran que las actividades de la vida diaria, las emociones y la salud general están incluidas en nueve de los 12 estudios incluidos. Otras dos revisiones sistemáticas centradas en la enfermedad del pie diabético analizaron las propiedades psicométricas de los instrumentos clínicos (178) y escalas de evaluación (359). En ambos trabajos, como en este, hubo limitaciones en la definición de los valores de las propiedades psicométricas. Sin embargo, a diferencia de este estudio, mostraron varios instrumentos y escalas con suficiente evidencia para la evaluación y seguimiento de la enfermedad del pie diabético.







# **CAPÍTULO 7.**

## **Fortalezas y Debilidades.**



## **Fortalezas y debilidades**

En el presente estudio se recogieron todas las recomendaciones basadas en la evidencia publicada en las guías de práctica clínica para la evaluación y tratamiento del pie diabético. Dada la heterogeneidad en los diferentes sistemas de clasificación, tanto de los niveles de evidencia como de los grados de recomendación, se ha intentado unificar el criterio para favorecer la comparación y facilitar la identificación de las convergencias y divergencias entre las distintas guías de práctica clínica incluidas en este estudio.

Para la selección de los principales PROMs relacionados con la evaluación del pie diabético. Se han seleccionado los PROMs en base a los criterios COSMIN (157) por su rigor científico y actualización para seleccionar aquellos documentos que aporten los datos psicométricos de mayor rigor y calidad.

Se consultaron las principales bases de datos biomédicas y se incluyeron búsquedas en cinco idiomas: español, francés, inglés, italiano y portugués. No obstante, pudiera existir algún documento de interés que no estuviera presente en alguno de los idiomas consultados.



# **CAPÍTULO 8.**

## **Capacidades adquiridas y prospectiva.**



## Prospectiva

El pie diabético se trata de una complicación propia de la diabetes que se estima que vaya en aumento en las próximas décadas. El abordaje de esta patología resulta de gran importancia debido al coste que esta enfermedad supone para los sistemas de salud actuales. Por ello, es necesario la creación de unidades propias para el tratamiento del pie diabético que incluyan equipos multidisciplinares y poder abordar con garantías las complicaciones propias de esta enfermedad.

La aplicación clínica de los resultados obtenidos en este documento resultan de mucha utilidad para los profesionales sanitarios. No obstante, teniendo en cuenta el número reducido de PROMs validados en pie diabético y la baja calidad metodológica de algunos de estos cuestionarios, se establece la necesidad de producir cuestionarios específicos para la evaluación del pie diabético.

Estos cuestionarios específicos, ayudarían a los profesionales sanitarios a evaluar de forma sistemática y reglada las manifestaciones clínicas del pie diabético, ayudar a predecir la evolución de la patología y por tanto, anteponerse a un empeoramiento clínico.



# **CAPÍTULO 9.**

## **Conclusión / Conclusion.**



## Conclusión

De acuerdo con los resultados, se puede afirmar que los 5 objetivos de esta tesis fueron resueltos de manera satisfactoria.

En referencia al objetivo 1 propuesto se analizaron las GPC existentes con la finalidad de identificar los mecanismos de acción focalizados en la prevención, diagnóstico y manejo del pie diabético. Respecto a las GPC se observa una heterogeneidad en cuanto a los niveles de evidencia y grados de recomendación de las GPC incluidas sobre la prevención, diagnóstico y manejo del pie diabético que dificulta su interpretación a la hora de seleccionar los procedimientos más correctos y, por tanto, su aplicación en la práctica clínica. Por orden de importancia según estiman los resultados expuestos por las GPC el diagnóstico del pie diabético presenta un nivel de evidencia “B” y un grado de recomendación “fuertemente recomendado” mayor que la prevención y el manejo del pie diabético, que aportan igualmente presenta un nivel de evidencia “B” y un grado de recomendación “fuertemente recomendado”, aunque presentan una mayor heterogeneidad de valores según las distintas GPC analizadas. El mecanismo que mejores resultados aporta es el manejo de heridas a través del desbridamiento con un nivel de evidencia “A” y un grado de recomendación “fuertemente recomendado”.

Por el contrario, el manejo del pie de Charcot y el manejo del pie diabético por parte de un equipo multidisciplinar fueron las áreas menos desarrolladas por las distintas GPC seleccionadas aportando un nivel de evidencia C-D y un grado de recomendación “poco recomendado” en el caso del pie de Charcot y “bastante recomendado” en caso del manejo por parte de un equipo multidisciplinar.

En referencia al objetivo 2 propuesto y una vez analizadas las GPC existentes con la finalidad de identificar cuáles son las estrategias y/o herramientas de evaluación específicas para el pie diabético más recomendadas por la comunidad científica se puede observar como existe un mayor consenso entre las distintas GPC analizadas aportando como resultados un nivel de evidencia “B” y un grado de recomendación “fuertemente recomendado” para la evaluación del pie diabético. Dentro de esta evaluación, los instrumentos más recomendados para la evaluación del pie diabético según las GPC son el monofilamento Semmes-Weinstein y el diapasón (Ryder-Seiffer), que presentan un nivel de evidencia A y B respectivamente, y un grado de recomendación fuertemente recomendado.

En referencia al objetivo 3 propuesto de analizar los niveles de evidencia y grados de recomendación de las Guías de Práctica Clínica focalizadas en el pie diabético se realizó un análisis mediante AGREE II considerándose “GPC de calidad” aquellas que obtuvieron una puntuación mayor a 80 y una puntuación global superior a 4. En orden de relevancia según los resultados aportados en el análisis las GPC más importantes son RNAO (227) con un resultado global de 66.45% y 5 puntos, seguido de Astbury, J. (228) con 63.32% y 5 puntos, Kennon B. (229) con 62.11% y 5 puntos, NICE (230) con 62.11% y 5 puntos y Barry, P. (231) con 61.49% y 5 puntos globales.

En referencia al objetivo 4 propuesto de identificar las medidas de resultado informadas por pacientes (PROM) específicas para el pie diabético, aunque se ha demostrado que el uso de los PROM mejoran el cuidado de la diabetes (348) la literatura existentes hasta la actualidad no hay consenso sobre qué PROM utilizar como gold estándar en la práctica clínica (348,349) por lo que pone de manifiesto la necesidad de crear cuestionarios específicos para la evaluación de la enfermedad del pie diabético y, mejorar y validar aquellos cuestionarios que ya están publicados y adaptarlos transculturalmente. En la actualidad, los únicos cuestionarios específicos para el pie diabético de forma exclusiva es el DFSQ-UMA (270), que evalúa el autocuidado del pie en pacientes con diabetes sin amputación, y el HRQLQDFU que evalúa la calidad de vida de los pacientes con úlceras de pie diabético (271). El FAAM evalúa las funciones físicas y las actividades de la vida diaria de la población diabética con o sin pie diabético (269) y el AOFAS-DFQ evalúa la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes con pie diabético (273).

En referencia al objetivo 5 propuesto de evaluar cuáles son los PROM con mejores propiedades psicométricas, de acuerdo con los resultados el DFSQ-UMA (270) y Q-DFD (277) son los PROM que muestran el mayor número de propiedades de medición completadas. El DFSQ-UMA (270) tiene 3 dimensiones enfocadas al autocuidado del pie diabético, y el Q-DFD (277) presenta 5 dimensiones enfocadas a la valoración clínica del pie diabético. El número total de ítems entre ambos cuestionarios es de 28, por lo que el tiempo total de cumplimentación no es elevado. Por estas razones, parece apropiado utilizar ambos PROM para evaluar pacientes con pie diabético.

## Conclusion

According to the results, it can be affirmed that the 5 objectives of this thesis were satisfactorily resolved.

In reference to the proposed objective 1, the existing CPG were analysed with the intention of identifying the mechanisms of action focused on the prevention, diagnosis, and management of diabetic foot.

With respect to the CPG it can be observed a heterogeneity in the levels of evidences and grades of recommendation included on the prevention, diagnosis, and management of the diabetic foot, which difficult its interpretation when selecting the most correct procedures and, therefore, their application in clinical practice. In order of importance, as estimated by the results of the CPG the diagnosis of diabetic foot presents a "B" level of evidence and a "strongly recommended" grade of recommendation, higher than the prevention and management of diabetic foot, which also present a "B" level of evidence and a "strongly recommended" grade of recommendation, although they present a greater heterogeneity of values according to the different CPG analysed. The best performing mechanism is wound management through debridement with a level of evidence "A" and a grade of recommendation "strongly recommended".

In contrast, management of Charcot foot and management of diabetic foot by a multidisciplinary team were the least developed areas in the different CPG selected, providing a level of evidence C-D and a grade of recommendation "poorly recommended" in the case of the Charcot foot and "fairly recommended" in the case of management by a multidisciplinary team.

In reference to the proposed objective 2 and after analysing the existing CPG with the aim of identifying which are the specific assessment strategies and/or tools for the diabetic foot most recommended by the scientific community, it can be observed that there is a greater consensus among the different CPG analysed, providing as results a level of evidence "B" and a degree of recommendation "strongly recommended" for the assessment of the diabetic foot. Within this assessment, the most recommended instruments for diabetic foot assessment according to the CPG are the Semmes-Weinstein monofilament and tuning fork (Ryder-Seiffer), which have a level of evidence A and B respectively, and a strongly recommended grade of recommendation.

In reference to the proposed objective 3 of analysing the levels of evidence and degrees of recommendation of the Clinical Practice Guidelines focused on the diabetic foot, an analysis was performed using AGREE II, considering as "quality CPG" those that obtained a score of more than 80 and an overall score of more than 4. In order of relevance, according to the results provided in the analysis, the most important CPG are RNAO (227) with an overall score of 66.45% and 5 points, followed by Astbury, J. (228) with 63.32% and 5 points, Kennon B. (229) with 62.11% and 5 points, NICE (230) with 62.11% and 5 points and Barry, P. (231) with 61.49% and 5 points overall.

In reference to the proposed objective 4 to identify Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) specific to the diabetic foot; although the use of PROMs has been proven to improve diabetes care (348) there is no consensus in the literature to date on which PROM to use as the gold standard in clinical practice (348,349) thus highlighting the need to create specific questionnaires for the assessment of diabetic foot disease and to improve and validate those questionnaires that are already published and adapt them cross-culturally. Currently, the only diabetic foot-specific questionnaires exclusively are DFSQ-UMA (270), which assesses self-care of the foot in patients with diabetes without amputation, and HRQLQDFU which assesses quality of life in patients with diabetic foot ulcers (271). FAAM assesses physical functions and activities of daily living in the diabetic population with and without diabetic foot (269) and AOFAS-DFQ assesses health-related quality of life in patients with diabetic foot (273).

In reference to the proposed objective 5 to evaluate which PROMs have the best psychometric properties, according to the results DFSQ-UMA (270) and Q-DFD (277) are the PROMs that show the highest number of completed measurement properties. DFSQ-UMA (270) has 3 dimensions focused on diabetic foot self-care, and Q-DFD (277) has 5 dimensions focused on clinical assessment of the diabetic foot. The total number of items between the two questionnaires is 28, so the total completion time is not high. For these reasons, it seems appropriate to use both PROMs to assess patients with diabetic foot.





# **CAPÍTULO 10.**

## **Resumen / Summary.**



## Resumen

La diabetes mellitus es una de las enfermedades más frecuentes en el mundo (360). Fue descrita por primera vez por el médico turco Areteo de Capadocia (81-138 d.C.) (2,3) y se trata de un grupo de patologías metabólicas derivadas de un aumento de los niveles de glucosa en sangre produciendo un trastorno denominado hiperglucemia (5). El diagnóstico clásico de la diabetes mellitus se realiza a través de la glucemia basal en sangre (8), aunque en la actualidad se recomienda que el diagnóstico se realice a través de la hemoglobina glucosilada (HbA1c).

La diabetes mellitus puede clasificarse en 4 tipos: la diabetes tipo 1 causada debido a una reacción autoinmune que produce un trastorno por el cuál, el páncreas no produce suficiente insulina (5). La diabetes de tipo 2 es la forma más común de la diabetes y se debe a que el organismo desarrolla una resistencia a la insulina (5). La diabetes gestacional se trata de una forma de diabetes que se desarrolla durante el embarazo y se debe a un trastorno de tolerancia a la insulina debido a que las hormonas de la placenta disminuyen la acción de insulina (5,7). Además, existen otras formas específicas de diabetes que incluyen alteraciones en el páncreas, tales como pancreatitis, hemocromatosis, intervenciones quirúrgicas, traumatismos, tumores o fibrosis quística entre otras (5).

La diabetes se considera una enfermedad multifactorial donde intervienen factores genéticos, inmunológicos y ambientales (18,19), los cuales se ven afectados por factores de riesgo no modificables y otros factores que sí pueden ser modificados (18–20). Entre los factores de riesgo no modificables destacan la edad, sexo, raza y antecedentes familiares (21–24); mientras que entre los factores de riesgo modificables destacan la obesidad, siendo la principal causa de diabetes de tipo 2 en el 80% de las ocasiones (20,28), el índice de masa corporal (IMC), el tabaquismo, la dieta y la actividad física (7,18,29,31,33,34).

A nivel epidemiológico, en la actualidad hay más de 537 millones de personas diagnosticadas de diabetes mellitus (13) y su prevalencia mundial se ha disparado en los últimos años (360) y se prevé que siga aumentando, pasando 10,6% actual (13) hasta el 11,4% en 2045 (13); pudiendo llegar a afectar a 730,3 millones de personas en 2045 (7,13).

La aparición de complicaciones derivadas de la diabetes suelen estar precedidas de un mal control glucémico. Dentro de la diabetes mellitus se pueden distinguir complicaciones agudas y complicaciones crónicas (23,46,47).

Las complicaciones agudas suelen aparecer debido a descompensaciones de la hiperglucemia cetoacidótica y la hiperglucémica hiperosmolar (23,46,47). Las complicaciones agudas más comunes son la hipoglucemia, hiperglucemia, el coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico y la acidosis láctica (23,48–50,53,54).

Las complicaciones crónicas se originan debido a una hiperglucemia mantenida y se pueden dividir en dos categorías: complicaciones microangiopáticas y las manifestaciones macroangiopáticas (23,47,57).

Las complicaciones macroangiopáticas o macrovasculares producen una arterioesclerosis de los vasos sanguíneos medianos y de gran calibre y las principales manifestaciones en los pacientes con diabetes son las cardiopatías isquémicas, insuficiencia cardíaca, la enfermedad vascular periférica (EVP) y la enfermedad vascular cerebral (EVC) (54,57–61).

Las complicaciones microangiopáticas, también llamadas manifestaciones específicas de la diabetes, se deben a una disminución del flujo capilar y esclerosis y las principales manifestaciones son la retinopatía diabética, la nefropatía diabética, la neuropatía diabética, alteraciones bucales y de la piel (54,67,68,72,73,360).

La neuropatía diabética (DN) es la complicación crónica más común de la diabetes (79). Se encuentra presente en el 40-50% de los pacientes con más de 10 años de evolución de la diabetes tanto de tipo 1 como de tipo 2 (52).

Las formas clínicas en las que se manifiesta la neuropatía diabética son heterogéneas y los pacientes pueden presentar diversas formas neuropáticas e incluso cuadros mixtos. En función de las manifestaciones clínicas la neuropatía diabética puede dividirse en dos grupos: las neuropatías somáticas y las neuropatías autonómicas (52,54,75).

Las neuropatías somáticas a su vez se dividen en neuropatías simétricas o polineuropatías y neuropatías focales o multifocales (52,54,75). Entre las neuropatías simétricas o polineuropatías destacan la Polineuropatía sensitivo-motora simétrica distal, la Neuropatía aguda dolorosa y la Neuropatía motora proximal simétrica (52,54,75). La Polineuropatía sensitivo-motora simétrica distal es la neuropatía más

común en pacientes con diabetes y la más implicada en el desarrollo del pie diabético y produce principalmente alteraciones sensitivas y motoras en las extremidades inferiores. La Neuropatía aguda dolorosa suele presentar un inicio de dolor agudo, quemazón e hiperestesias cutáneas afectando de forma simétrica a las zonas distales de los miembros inferiores, especialmente a las plantas de los pies. Por su parte, la Neuropatía motora proximal simétrica se caracteriza por presentar dolor, debilidad muscular y amiotrofia que afecta progresivamente al tercio proximal de los miembros inferiores (52,54,75).

Las neuropatías focales y multifocales comienzan con un dolor agudo o subagudo acompañado de afectación nerviosa en la zona del nervio afectado. Las formas más comunes son las mononeuropatías que únicamente afectan a un nervio o la Neuropatía proximal asimétrica que se caracteriza por un dolor agudo, debilidad muscular y amiotrofia que suele aparecer en la anterior del muslo, zona lumbar y glúteos (52,54,75).

La neuropatía autonómica se caracteriza debido a que dependiendo de la ubicación de la neuropatía pueden afectar de forma simultánea a varios órganos y sistemas nerviosos, afectando principalmente al sistema gastrointestinal, sudomotor, genitourinario, cardiovascular y endocrino (54,75–77).

Por lo tanto, la neuropatía diabética se trata de un grupo heterogéneo de trastornos con una fisiopatología extremadamente compleja, que afecta tanto a los componentes somáticos, como a los autonómicos del sistema nervioso, siendo el pie diabético una de las manifestaciones más conocidas de la neuropatía diabética (79).

La neuropatía diabética se caracteriza por una disminución de la sensación del dolor y temperatura, y posteriormente de la sensibilidad vibratoria y del tacto superficial (46,88,361,362). Debido a este proceso, los enfermos diabéticos con neuropatía pueden no ser capaces de notar pequeños estímulos mecánicos, químicos o térmicos dolorosos en situaciones de normalidad (46,88,361–363). Estos procesos patológicos conducen al desarrollo de complicaciones, pudiendo llegar a desarrollar una osteoartropatía de Charcot y posteriormente ulceración y amputación como evoluciones más complicadas de esta enfermedad (364).

El pie diabético se define como la presencia de alteraciones estructurales o funcionales del pie, tales como ulceración, infección y/o gangrena, asociadas a la neuropatía diabética y a diferentes grados de enfermedad vascular periférica como consecuencia de la interacción compleja de diferentes factores inducidos por una hiperglucemia

mantenida con un desencadenante traumático previo aunque el pie no presente lesiones (46,365,366). Entre los factores de riesgo relacionados con el pie diabético destacan la neuropatía (86% de los casos), la enfermedad arterial periférica (49% de los casos), deformidades del pie y traumatismos (367). Entre el 20 y el 40 % de los recursos empleados en diabetes se destinan para problemas relacionados con los pies (222). El Pie diabético destaca entre las complicaciones crónicas más severas de la diabetes, afectando al menos una vez en la vida al 25% de los pacientes con diabetes (84,367).

El pie diabético se caracteriza por una alteración de terminaciones nerviosas de tipo A y C (86,87). Las fibras A están mielinizadas, son largas, rápidas y son las encargadas de recoger la sensibilidad propioceptiva, la presión y la sensación vibratoria. Por otro lado, las fibras C no tienen mielina, son cortas y se encargan de recoger la información de los estímulos dolorosos y térmicos. La sinergia de estas afectaciones nerviosas desarrolla una neuropatía sensitiva, motora y autónoma. Debido a estas alteraciones las primeras manifestaciones clínicas características de la neuropatía diabética son la disminución de la sensación dolorosa y térmica (afectación de las fibras C) y disminución de la sensibilidad vibratoria y presión (afectación de las fibras A) acompañado de una neuropatía autónoma, por lo que los enfermos diabéticos con neuropatía no pueden notar pequeños estímulos mecánicos, químicos o térmicos y dolorosos en situaciones de normalidad (46,86–88).

Siguiendo este patrón la afectación de la neuropatía diabética se diferencia en la afectación de la neuropatía sensitiva, afectación de la neuropatía motora y afectación de la neuropatía autónoma.

La neuropatía sensitiva es la responsable de la disminución de la sensación de dolor y térmica (debido a la afectación de las terminaciones nerviosas tipo C) y posteriormente se desarrolla una disminución de la sensibilidad vibratoria y de los estímulos de presión y tracto superficial (debido a la afectación de las terminaciones nerviosas tipo A) (89,90). La sinergia de estas alteraciones da como resultado una alteración en la cual los pacientes que generan la neuropatía diabética no son capaces de reconocer pequeños estímulos mecánicos o térmicos de forma normal, por lo que un simple traumatismo, una mayor presión de los zapatos mal ajustados o cualquier estímulo externo como pudiera ser una pequeña piedra dentro del zapato podría dar lugar a la aparición de deformaciones (86,88–91).

La neuropatía motora es la responsable de la disminución y/o pérdida de los reflejos tendinosos y cutáneos y está asociada a la desmielinización y afectación de la placa motora terminal (46,89,90). La glicosilación no enzimática del colágeno de tipo 1 produce una limitación de la movilidad articular del pie, afectando sobretodo a la articulación tibio-peronea-astragalina (TPA) y en la primera articulación metatarsofalángica. La neuropatía motora produce una afectación de los nervios motores distales, lo cuál conduce a una atrofia progresiva de la musculatura tanto extrínseca como intrínseca del pie (46,89,90). Como consecuencia de esta atrofia, la musculatura intrínseca del pie, especialmente los músculos lumbricales e interóseos, responsables de ayudar a la musculatura extrínseca en los movimientos de flexión-extensión del pie sufre un notable debilitamiento, afectando al arco plantar y produciendo una pérdida de estabilidad de las articulaciones metatarsofalángicas (46,86,89,90,92). Este debilitamiento, a su vez, hace que la musculatura extrínseca del pie aumente su función, pudiendo aparecer deformidades como dedos en garra, martillo o desplazamiento de la almohadilla grasa situada bajo las cabezas de los metatarsianos hacia una posición más distal, disminuyendo por tanto la función protectora de esta sobre las cabezas metatarsales y aumentando el riesgo de lesiones o ulceraciones (46,86–93).

La neuropatía autónoma es la responsable de la afectación de las neuronas autonómicas del sistema nervioso simpático y parasimpático (46,89,90). Esta afectación provoca una disminución de la sudoración, que posteriormente suele evolucionar a una anhidrosis. Como consecuencia de esta anhidrosis, la piel comienza a desarrollar una serie de manifestaciones entre las que destaca la sequedad de la piel, aparición de grietas, sobretodo en los talones y tendencia a la aparición de hiperqueratosis, especialmente en puntos de hiperpresión debido a la deambulación; pudiendo estas manifestaciones clínicas ocasionar el inicio de una lesión o úlcera (89,92). Además de ello, la afectación autónoma también afecta a la vasodilatación/ vasoconstricción arterio-venosa. Como consecuencia de esto, la piel puede aumentar su temperatura debido al incremento del flujo sanguíneo y aumento del volumen sanguíneo presente en las venas superficiales del dorso de los pies (46,86–92).

En cuanto a la clasificación del Pie diabético existen más de 15 escalas distintas, aunque Las tres escalas más conocidas son la clasificación de Meggitt-Wagner (95,96), Universidad de Texas (95,96) y PEDIS (95,97).

La clasificación de Meggitt-Wagner es la escala más utilizada para clasificar el pie diabético (95,96). Esta clasificación de Meggitt-Wagner se caracteriza por clasificar las

lesiones en 6 categorías según su profundidad, gravedad, grado de infección y existencia de gangrena (95,96,100).

La clasificación de la Universidad de Texas es junto con la clasificación de Meggitt-Wagner la clasificación más popular para clasificar las lesiones del pie diabético. Esta clasificación se caracteriza por clasificar las lesiones del pie diabético según su profundidad y la presencia o no de isquemia y/o infección (95,96).

Por su parte, la clasificación PEDIS es una escala desarrollada por el International Working Group of the Diabetic Foot (IWGDF) en 2003 y actualizada en 2007 (103). Esta escala, se caracteriza por ser la escala que más está enfocada a la infección y clasifica las heridas en 5 categorías y la denominación de esta tabla se debe a los acrónimos de las 5 categorías en inglés que constituyen la escala (95–97,104): Perfusion (Perfusión), Extension/Site (tamaño / extensión de la herida), Depth (profundidad / pérdida de tejido), Infection (infección) y Sensation (sensibilidad) (95–97,104).

Las principales complicaciones derivadas del pie diabético son las úlceras, infección, la neuroartropatía de Charcot y las amputaciones (117,118).

Las úlceras son la principal manifestación del pie diabético. Se estima que el 34% de los pacientes con diabetes tienen riesgo de sufrir en algún momento una úlcera (23) y el 15% de los pacientes con diabetes sufrirá algún episodio de ulceración en los pies (117). Las úlceras del pie diabético se producen como consecuencia de la interacción de distintos factores, entre los que destacan los cambios en la función y estructura del pie (126), los puntos de hiperpresión sobre la planta del pie, especialmente sobre las prominencias óseas donde se haya reducido el grosor del tejido graso de la planta del pie y la atrofia muscular (121,126,128); siendo el antepié la zona que tiene más predisposición de sufrir una úlcera, como se muestra en la Ilustración 5 (121,122).

Las úlceras presentes en el pie diabético pueden ser de 3 tipos: de origen neuropático, origen isquémico y origen neuroisquémico (121).

Se estima que el 70% de las úlceras en los pies diabéticos son de origen neuropático (121); entre el 15-20% son úlceras isquémicas y el 15-20% son úlceras de etiología neuroisquémica (121). Sin embargo, se prevé que esta estimación cambie con el tiempo, pasando a predominar las úlceras neuroisquémicas con una estimación aproximada del 60-70%, las úlceras de origen neuropático un 20-30% y las de origen isquémico un 10-20% (121–124).

Las úlceras de origen neuropático son las más frecuentes en el pie diabético (122). Se trata de lesiones en las que la causa que determina su inicio y evolución es la alteración sensorial de las extremidades inferiores (119,122,123). Se localizan principalmente en zonas con hiperpresión como cabezas metatarsales, especialmente en primeros y quintos metatarsianos, talones o en los pulpejos de los dedos (122,123,125). El tejido perilesional suele presentar bordes bien definidos e hiperqueratósicos. Se caracterizan por tener ausencia o disminución de sensibilidad (ausencia de dolor) (126), presencia de pulso y en el lecho de la úlcera suele haber presencia de tejido de granulación y exudación moderada (119,122,123).

Las úlceras de origen isquémico representan en torno al 10-15% de las úlceras del pie diabético (122,127). Suelen aparecer en personas de edad avanzada con alteración vascular. Se localizan principalmente en zonas distales como talones, prominencias óseas y pulpejos de los dedos debido al compromiso vascular. Suelen presentar ausencia o debilidad de los pulsos, conservar la sensibilidad y la herida presenta bordes irregulares sin tejido de granulación, abundantes esfacelos y/o placas necróticas y poca exudación (119,122,123,127).

Las úlceras de origen neuroisquémico representan en torno al 10-15% de las úlceras del pie diabético. Estas úlceras se caracterizan por la combinación tanto neuropático como isquémico (128). Se producen debido a la aparición de una isquemia tisular y una neuropatía autónoma. Se localizan principalmente en zonas distales como talones y dedos y suelen ser úlceras dolorosas con bordes irregulares y eritematosos que presentan una disminución del flujo sanguíneo y de la sensibilidad. El lecho de la úlcera suele tener esfacelos y puede haber presencia de necrosis, (119,122,123). El primer signo de una úlcera neuroisquémica es la presencia de una zona enrojecida con una ampolla que se convierte en una úlcera poco profunda con un lecho de la úlcera que presenta una base de granulación pálidas escasas o con esfacelos amarillentos muy adherentes (129)

La distinción entre los distintos tipos de úlceras conforma un papel muy importante en el manejo y tratamiento de estas (123,127). La distinción entre las úlceras neuropáticas e isquémicas a menudo no supone una complicación mayor debido a que las neuropáticas se caracterizan por la pérdida de sensibilidad y suelen presentar bordes bien definidos (126), mientras que las úlceras isquémicas presentan bordes irregulares y suelen aparecer en puntos de hiperpresión o en zonas con compromiso vascular (119,122); sin embargo, en la identificación de las úlceras neuroisquémicas pueden aparecer dificultades debido a que estas presentan características similares a las

úlceras isquémicas tales como aparición de heridas con bordes irregulares y con compromiso vascular, por lo que la principal manifestación clínica para diferenciar las úlceras isquémicas y las neuroisquémicas es la exploración vascular para identificar si presenta una alteración de la sensibilidad (119,122,123).

La infección es la segunda complicación más común del pie diabético. Las infecciones del diabético son muy variables y pueden presentarse desde formas de celulitis no complicadas hasta fascitis necrotizantes que suponen un alto riesgo de amputación para las extremidades afectadas e incluso para la propia vida de las personas que lo padecen (6,130).

El mal control glucémico produce una disfunción inmunológica con alteración de la actividad leucocitaria y de la función complementaria facilitando, de esta forma, el desarrollo de una infección tisular invasiva (131). Puede producirse una rápida entrada de bacterias en la parte más profunda de zonas dañadas de la piel o tejidos blandos mal perfundidos, produciendo de esta forma una infección o sepsis en el pie que pudiera desembocar a una amputación (6,131,132).

Las infecciones más frecuentes son las polimicrobianas (estafilococos, Escherichia coli, estreptococos, enterococos y otras bacterias gramnegativas) (131) y las cepas bacterianas con resistencia a los antibióticos, especialmente el Staphylococcus aureus, que es resistente a la meticilina y se encuentra en el 30-40% (6) de los casos de infección en úlceras del pie diabético (6,131,132).

El deterioro progresivo del pie debido a las complicaciones propias de la diabetes puede dar lugar a la Neuroartropatía de Charcot, conocida como pie de Charcot (135,136). Esta patología, aunque es poco frecuente (afecta en torno al 1% de los pacientes con diabetes) (137), es una de las mayores complicaciones de la diabetes y se caracteriza por afectar a los huesos, articulaciones y tejidos blandos del pie y tobillo, dando lugar a un colapso de la parte media del pie característico de esta patología, conocido como “pie en mecedora” (135,136,138). La zona más afectada con esta deformidad es la parte media del pie, resultando así el pie en mecedora (135,140). Esta disposición característica de la neuroartropatía de Charcot se debe a la disminución del rango de movimiento de tobillo, disminución del arco plantar produciendo un hundimiento de la bóveda plantar y una deformación en equino acompañado de un acortamiento del complejo gastrocnemio-sóleo-aquileo (141,142). Estas deformidades inducen a un colapso del arco longitudinal medial, un colapso de la articulación tarsometatarsiana (Lisfranc) y un aumento de la presión plantar en la zona del antepié, que junto con las

alteraciones óseas y neurológicas producidas en el transcurso de la enfermedad inducen al paciente a sufrir un proceso ulcerativo (93,141,142).

En cuanto a las amputaciones, entre el 40-70% del total de las amputaciones en los miembros inferiores ocurre en la población con diabetes (144). Los pacientes con diabetes mellitus presentan un riesgo entre 15-45 veces superior de sufrir una amputación de los miembros inferiores que la población sin diabetes mellitus (145). Se estima que alrededor del 25% de los pacientes con diabetes mellitus desarrollarán una úlcera en el pie a lo largo de su vida y en el 80% de los casos la úlcera será el evento desencadenante de la amputación (145,146). Los dos factores causantes de una amputación son generalmente la infección y la enfermedad arterial periférica. Principalmente, la amputación suele ser debida a la presencia de una extensa necrosis tisular, o cuando las distintas opciones de tratamiento de la úlcera han fracasado (145,146).

El motivo fundamental de realizar una evaluación en salud es determinar el estado de salud que presenta un paciente (170). Las evaluaciones rutinarias de los pacientes resultan tener un papel fundamental en la prevención de la aparición de patologías y complicaciones derivadas del estado de salud de un individuo (171–173). La evaluación y monitoreo de la salud permite saber el estado de salud de un paciente, si los servicios o tratamientos que está recibiendo el paciente son eficaces o si están teniendo un impacto distinto a lo que estaba propuesto (174).

Para prevenir el pie diabético, la mejor estrategia es un control adecuado de la diabetes; realizar evaluaciones de forma periódica y mantener un cuidado óptimo de los pies, basado en la prevención, la educación y que incluya a un equipo multidisciplinar que aborde la patología de forma integral (368).

La evaluación y seguimiento de una enfermedad o estado de salud se puede realizar a través de distintos instrumentos y herramientas disponible. Principalmente existen dos categorías diferenciadas: las medidas de resultado clínico objetivas (OCOM) y las medidas de resultado informadas por el paciente (PROM) (175). Los OCOM y PROM ayudan a medir resultados, controlar la eficacia de las intervenciones y/o tratamientos y

mejoran la comprensión tanto de los pacientes, como de los profesionales sanitarios (176).

Los OCOM son pruebas o instrumentos clínicos que proporcionan valores objetivos para la medición de resultados con un grado de fiabilidad y validez (177). La finalidad que presentan los OCOM es el monitoreo y control del estado de salud de un paciente (177). Dependiendo de lo que el profesional sanitario desee evaluar existe una gran variedad de OCOM tanto generales, como específicos para una patología concreta, como puede ser el caso del monofilamento Semmes-Weinstein o el diapasón de 128 Hz en la evaluación de la diabetes (177,178).

Por su parte, los PROM analizan la percepción de los pacientes sobre su discapacidad, funcionalidad y salud (175), generalmente a través de una escala de cuestionario denominada “medidas de resultado informadas por los pacientes” (PROM) (179,180). Dentro de las medidas de resultado informadas por los pacientes (PROM) existen 2 tipos: los PROM genéricos (190,191), que miden aspectos relacionados con la salud que son relevantes para toda la población y los resultados aportados por estos PROM pueden usarse en una misma población o entre distintas poblaciones (190,191), mientras que los PROM específicos son aquellos PROM desarrollados para evaluar grupos más limitados de forma focalizada(192).

Esta tesis comprende dos estudios separados:

Primero se realizó un estudio con el objetivo de revisar sistemáticamente las pautas actuales incluidas en las guías de práctica clínica, evaluar su evidencia y proporcionar un resumen de las recomendaciones. Además, se estableció como objetivo secundario identificar las áreas que requerían más investigación.

Una vez conseguidos los objetivos del primer estudio e identificadas las áreas que requerían mayor investigación se realizó un segundo estudio con el objetivo de realizar una revisión sistemática sobre las medidas de resultado informadas por el paciente (PROM) específicos para el pie diabético y analizar las propiedades psicométricas, según los criterios de COSMIN (157) de aquellos PROMs específicos para el pie diabético.

Por tanto, la sinergia de los dos estudios incluidos en esta tesis doctoral trata de dar respuesta a las preguntas de investigación propuestas en esta tesis:

¿Cuáles son los mecanismos de acción focalizados en la prevención, diagnóstico y manejo del pie diabético en base a las GPC?

¿Cuáles son los mecanismos de acción focalizados en la evaluación del pie diabético en base a las GPC?

¿Cuáles son las GPC con mayor nivel de evidencia y grado de recomendación focalizadas en el pie diabético y/o en diabetes con sección para el pie diabético?

¿Existen medidas de resultado informadas por pacientes (PROM) específicas para el pie diabético? ¿Son útiles para la evaluación subjetiva del pie diabético?

¿Cuáles son los PROM específicos para el pie diabético con mejores propiedades psicométricas?

El primer estudio que compone esta tesis doctoral se trata de una revisión sistemática (RS) con número de registro en PROSPERO CRD42018095922, realizado según los criterios Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) (150) y posteriormente se realizó una evaluación de calidad de cada una de las guías de práctica clínica usando el instrumento Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE II) (369). Esta herramienta posee 23 preguntas pertenecientes a seis dominios y dos preguntas finales de evaluación global del documento. Cada pregunta debe ser evaluada de 1 a 7, siendo 1 "muy en desacuerdo" y 7 "muy de acuerdo"(369). Se consideraron como guías de calidad a aquellas que obtuvieron una puntuación mayor a 80 y una puntuación global superior a 4.

Las bases de datos consultadas fueron "NICE", "Cinahl", "Guía de la Salud", "RNAO", "Sign", "PubMed", "Scopus" y "NCG", siendo la última búsqueda en diciembre de 2018.

Los términos empleados para la búsqueda fueron "pie diabético", "pauta(s)", "pauta(s) de práctica" y "diabetes".

Los estudios fueron realizados siguiendo la estructura PICO:

- Población: pacientes con diagnóstico de pie diabético.
- Intervención: prevención, valoración, diagnóstico y manejo del pie diabético.

- Comparación: guías de práctica clínica con alta validez interna.
- Resultado: nivel de evidencia y grado de recomendación.

Con el objetivo de unificar los distintos niveles de evidencia mostrados en las GPC seleccionadas, se realizó una escala de evidencia siguiendo la literatura (225,226). Esta clasificación permitió comparar los distintos resultados extraídos de las GPC, proporcionando a cada uno de los resultados un valor en función del nivel de evidencia y grado de recomendación (84).

Como resultados de este estudio, del total de 20 guías evaluadas, ocho fueron excluidas por no superar la puntuación mínima de la escala AGREE II.

La guía creada RNAO (227) mostró una calidad superior al resto. Fue calificada con 107 puntos y una valoración global de 66.45% y 5 puntos, seguido de Astbury, J. (228) con 63.32% y 5 puntos, Kennon B. (229) con 62.11% y 5 puntos, NICE (230) con 62.11% y 5 puntos y Barry,P. (231) con 61.49% y 5 puntos globales. El dominio que menor puntuación obtuvo fue “5. Puntos de vista de población diana” y el que mayor puntuación fue “16.Opciones de manejo y tratamiento”.

Los apartados de las GPC analizados fueron evaluación del pie diabético, cribado de la extremidad inferior, pie de Charcot, calzado terapéutico, descarga de presión, desbridamiento, apósitos, antibioterapia, tratamientos adyuvantes, dolor neuropático, derivación/manejo por parte de un equipo multidisciplinar y, educación sanitaria (84).

Según los resultados de este documento el desbridamiento es el procedimiento que mejores resultados presenta, con un nivel de evidencia (A) y un grado de recomendación “fuertemente recomendado”, junto con la evaluación del pie diabético y la descarga de la presión que presentan un nivel de evidencia (B) y un grado de recomendación “bastante recomendado” para ambos. Por el contrario, el manejo del pie de Charcot y el manejo del pie diabético por parte de un equipo multidisciplinar fueron las áreas menos desarrolladas por las distintas GPC seleccionadas aportando un nivel de evidencia C-D y un grado de recomendación “poco recomendado” en el caso del pie de Charcot y “bastante recomendado” en caso del manejo por parte de un equipo multidisciplinar (84).

En relación al desbridamiento, esta técnica tiene el objetivo de eliminar el tejido esfacelado o necrótico de una herida (231,234). Este tejido actúa como una barrera que impide la aproximación de los bordes de la herida, por lo que es adecuado retirarlo para favorecer la curación de la herida, con cuidado de no dañar el tejido sano (231,234).

Aunque todas las GPC respaldan el desbridamiento quirúrgico, autolítico y larval no especifican cuándo se debería utilizar cada uno de los desbridamientos en función de las características de la herida (252,253).

En relación a la evaluación del pie diabético, el objetivo de esta actuación es determinar el estado de riesgo que presenta un paciente de desarrollar complicaciones propias de la diabetes (170). La evaluación de forma rutinaria es de suma importancia y puede desempeñar un papel vital en la prevención de úlceras, morbilidad y mortalidad relacionadas con la diabetes (171).

Para la evaluación y seguimiento de los pacientes con diabetes, existen diferentes instrumentos y herramientas disponibles, que se pueden clasificar en dos categorías: medidas de resultado clínico objetivas (OCOM) y medidas de resultado informadas por el paciente (PROM) (5). Los OCOM y PROM ayudan a medir resultados, controlar la eficacia de las intervenciones y/o tratamientos y mejoran la comprensión tanto de los pacientes como de los médicos (6).

El instrumento más utilizado en la evaluación del pie diabético según las GPC es el monofilamento Semmes-Weinstein, que presenta un nivel de evidencia A y un grado de recomendación alto (237,238). Este instrumento valora tanto la sensibilidad profunda (sensibilidad a la presión) y sensibilidad superficial (sensibilidad al dolor) con una especificidad superior al 80% y una sensibilidad del 95%. (241–243). Junto con el monofilamento Semmes-Weinstein, otro instrumento recomendado por las GPC es el diapasón (Ryder-Seiffer), que tiene un nivel de evidencia B (234) y valora la sensibilidad profunda (vibratoria).

En relación a la descarga de presión, esta actuación se trata de un procedimiento terapéutico que tiene como objetivo disminuir la presión sobre la zona afectada. La mayoría de GPC seleccionadas hablan en exclusividad de las férulas de vidrio y a las férulas de contacto total o Total Coast; sin embargo, existen otros elementos que se emplean a menudo en la práctica clínica como son el caso del fieltro adhesivo, siliconas, férula de descarga plastic cast y soportes plantares (308,309).

El artículo concluye que la heterogeneidad de los niveles de evidencia y grados de recomendación de las GPC incluidas sobre el manejo, abordaje y tratamiento del pie diabético dificulta su interpretación y aplicación en la práctica clínica para seleccionar

los procedimientos más correctos. A pesar de ello y según el estudio detallado de las guías incluidas en este trabajo, se puede concluir que las intervenciones altamente recomendables para el manejo del pie diabético son el desbridamiento (nivel de evidencia muy alto y muy recomendado), evaluación del pie (nivel de evidencia moderado y bastante recomendado) y calzado terapéutico (nivel de evidencia moderado y bastante recomendado).

El segundo estudio que compone esta tesis doctoral se trata de una revisión sistemática siguiendo las recomendaciones Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) (150) y con número de registro en PROSPERO CRD42019118202.

Las bases de datos utilizadas fueron PubMed, CINAHL, Scopus, PEDro, Cochrane, SciELO y EMBASE. No se impusieron límites en la antigüedad de documentos durante la búsqueda.

Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda, junto con los operadores booleanos "OR" y "AND": foot, diabet\*, diabetic foot, questionnaire, patient-reported outcome, self care, valid\*, fiable\*.

Se seleccionaron los documentos publicados que incluían variables de medición o psicométricas de los instrumentos PROM y los pacientes con pie diabético constituyeron la población de estudio.

Los tipos de estudios incluidos fueron: estudios piloto/prospectivos, estudios de cohortes, investigación de encuestas, estudios de casos, ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados/ECA. No se utilizó ningún filtro de idioma.

Para la selección de artículos dos investigadores cegados con más de 10 años de experiencia en la evaluación de documentos científicos realizaron la selección de documentos válidos para esta revisión. En caso de desacuerdo respecto a la selección de algún documento, éste es evaluado de nuevo por un tercer investigador.

Se excluyeron los estudios que no cumplieron afirmativamente con cinco o más ítems de la herramienta Critical Appraisal Skills Programme (CASP) (151,152). Esta es una lista de verificación de 12 elementos con tres opciones de respuesta "sí", "no" o "no sé". El último ítem coincide con el impacto de la prueba en la población. Se excluyeron los

estudios cuyos resultados no proporcionaron propiedades de medición o características psicométricas (157).

Se seleccionaron artículos cuyos resultados aportaran propiedades psicométricas basadas según los criterios de COSMIN (157). Las variables de resultado extraídas fueron: Interna Consistencia, test-retest, interevaluador e intraevaluador, Error estándar de Medida (SEM), Medida Mínima Detectable Diferencia (MDMD), Validez de contenido, Construcción Validez, Validez de Criterio y Capacidad de Respuesta.

Además, las características del cuestionario incluido fueron: el número de ítems de cada cuestionario, los dominios en que fueron colocados, las adaptaciones interculturales de cada cuestionario y cómo se evaluó cada uno.

Como resultados de este segundo artículo en la tesis doctoral, de los 512 estudios identificados como seleccionables para esta revisión, 156 se duplicaron en las diferentes bases de datos. Los 356 artículos restantes se revisaron según el título y el resumen y se descartaron 284 artículos. Después de esto, 72 artículos fueron seleccionados por los criterios de inclusión/exclusión; en este paso se descartaron 60 artículos. No se excluyó ningún documento después de evaluar la Critical Appraisal Skills Programme (CASP) (151,152). Un total de 12 artículos se consideraron apropiados para la revisión. Las características del cuestionario se resumieron y clasificaron según el número de ítems, el número de dominios/dimensiones, el número de adaptaciones transculturales (traducciones a diferentes idiomas) y cómo se evaluaron o la escala de medición (sistema de puntuación) adoptada en cada uno de los cuestionarios.

Según los resultados de este artículo, en cuanto a la fiabilidad de los cuestionarios analizados, para el Test-retest la mayoría utilizaron el Coeficiente Correlación Interclase (ICC), y los PROMs que mejores resultados aportan para este parámetro es el DFSBS (266) (ICC=0,92) y el FHSQ (275) (ICC=0,74-0,92), mientras que el DFS (268) y el DFSQ-UMA (270) presentan un ICC moderado, 0,16-0,84 y 0,16-0,86 respectivamente. De forma cualitativa se podrían clasificar los resultados en excelente (0,8-1), buena (0,6-0,8), moderada (0,4-0,6) y pobre (<0,4).

Respecto a los Inter e intra-rater, los únicos cuestionarios que muestran los resultados son el DFS-SF (267) y DFSQ-UMA (270) con un ICC de 0,54-0,77 y 0,89-0,92 respectivamente y el Q-DFD (277) que aporta unos valores interevaluadores e intraevaluadores  $k = 0,52-1,00$  y  $k = 0,42-1,00$  respectivamente.

La consistencia interna se encuentra presente en casi todos los cuestionarios y los cuestionarios que aportan los valores más altos son FHSQ (275), NeuroQol (276) y DFS-SF (267) con un Alpha de Cronbach de 0,89-0,95 (275); 0,86-0,95 (276) y 0,74-0,84 (267) respectivamente.

EN cuanto a la validez de los cuestionarios, para la validez de criterio ninguna de las PROM obtuvo una calificación positiva para esta propiedad, lo que requirió una fuerte correlación con el estándar de oro, siendo el DFSBS (266) con un  $r = 0,45$  vs Foot Care Subscale of DSCS y el DFSQ-UMA (270) con un  $r = -0,15$  to  $-0,226$  los únicos cuestionarios que aportaron datos sobre la validez de criterio.

Según los resultados, cabe destacar la necesidad de mejorar y validar aquellos cuestionarios que ya están publicados y adaptarlos transculturalmente; además, es relevante crear cuestionarios específicos para la evaluación de la enfermedad del pie diabético. DFSQ-UMA (270) y Q-DFD (277) son los PROM que muestran el mayor número de propiedades de medición completadas. DFSQ-UMA (270) tiene 3 dimensiones enfocadas al autocuidado del pie diabético, y Q-DFD (277) presenta 5 dimensiones enfocadas a la valoración clínica del pie diabético. El número total de elementos entre ambos cuestionarios es de 28, por lo que el tiempo total de cumplimentación no es elevado. Por estas razones, parece apropiado utilizar ambos PROM al evaluar pacientes con pie diabético.

## Summary

Diabetes mellitus is one of the most common diseases in the world (360). It was first described by the Turkish physician Aretaeus of Cappadocia (81-138 AD) (2,3) and is a group of metabolic pathologies resulting from an increase in blood glucose levels which produce a disorder called hyperglycaemia (5). The classic diagnosis of diabetes mellitus is carried out by means of basal blood glucose (8), although currently it is recommended that the diagnosis should be made through glycosylated haemoglobin (HbA1c).

Diabetes mellitus can be classified into 4 types: Type 1 diabetes caused by an autoimmune reaction that results in a disorder whereby the pancreas does not produce enough insulin (5). Type 2 diabetes is the most common form of diabetes and is caused by the organism developing a resistance to insulin (5). Gestational diabetes is a form of diabetes that develops during pregnancy and is due to an insulin tolerance disorder caused by hormones in the placenta that decrease the action of insulin (5,7). In addition, there are other specific forms of diabetes that include alterations in the pancreas, such as pancreatitis, haemochromatosis, surgical interventions, trauma, tumours or cystic fibrosis, among others (5).

Diabetes is considered a multifactorial disease involving genetic, immunological and environmental factors (18,19), which are affected by non-modifiable risk factors and other factors which can be modified (18–20). Non-modifiable risk factors include age, gender, race and family history (21–24); while modifiable risk factors include obesity, which is the main cause of type 2 diabetes in 80% of cases (20,28), body mass index (BMI), smoking, diet and physical activity (7,18,29,31,33,34).

Epidemiologically, there are currently more than 537 million people diagnosed with diabetes mellitus (13) and its global prevalence has exploded in recent years (360) and is expected to continue to rise, from 10.6% at present (13) to 11.4% in 2045 (13); potentially affecting 730.3 million people by 2045 (7,13).

The appearance of diabetes complications is often preceded by poor glycaemic control. Within diabetes mellitus, a distinction can be made between acute and chronic complications (23,46,47).

Acute complications usually occur due to decompensations of hyperglycemic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar (23,46,47). The most common acute

complications are hypoglycaemia, hyperglycaemia, hyperglycaemic hyperosmolar non-ketotic diabetic coma and lactic acidosis (23,48–50,53,54).

Chronic complications arise due to sustained hyperglycaemia and can be divided into two categories: microangiopathic complications and macroangiopathic manifestations (23,47,57).

Macroangiopathic or macrovascular complications lead in arteriosclerosis of medium and large blood vessels and the main manifestations in patients with diabetes are ischaemic heart disease, heart failure, peripheral vascular disease (PVD) and cerebrovascular disease (CVD) (54,57–61).

Microangiopathic complications, also known as diabetes-specific manifestations, are due to decreased capillary flow and sclerosis and the main manifestations are diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, oral and skin alterations (54,67,68,72,73,360).

Diabetic neuropathy (DN) is the most common chronic complication of diabetes (79). It is present in 40-50% of patients with more than 10 years of evolution of both type 1 and type 2 diabetes (52).

The clinical forms in which diabetic neuropathy manifests itself are heterogeneous and patients may present with various neuropathic forms and even mixed cases. Depending on the clinical manifestations, diabetic neuropathy can be divided into two groups: somatic neuropathies and autonomic neuropathies (52,54,75).

Somatic neuropathies are further divided into symmetrical neuropathies or polyneuropathies and focal or multifocal neuropathies (52,54,75). Symmetrical neuropathies or polyneuropathies include distal symmetrical sensory-motor polyneuropathy, acute painful neuropathy and symmetrical proximal motor neuropathy (52,54,75). Distal symmetric sensory-motor polyneuropathy is the most common neuropathy in patients with diabetes and the most implicated in the development of the diabetic foot and mainly leads to sensory and motor disturbances in the lower extremities. Acute painful neuropathy usually presents with acute onset of pain, burning and skin hyperaesthesia symmetrically affecting the distal areas of the lower extremities, especially the soles of the feet. Symmetrical proximal motor neuropathy is characterised by pain, muscle weakness and amyotrophy progressively affecting the proximal third of the lower extremities (52,54,75).

Focal and multifocal neuropathies initiate with acute or subacute pain accompanied by nerve involvement in the area of the affected nerve. The most common forms are mononeuropathies affecting only one nerve or asymmetric proximal neuropathy characterised by acute pain, muscle weakness and amyotrophy usually occurring in the front thigh, lower back and buttocks (52,54,75).

Autonomic neuropathy is characterised by the fact that, depending on the location of the neuropathy, several organs and nervous systems can be affected simultaneously, mainly affecting the gastrointestinal, sudomotor, genitourinary, cardiovascular and endocrine systems (54,75–77).

Diabetic neuropathy is therefore a heterogeneous group of disorders with an extremely complex pathophysiology, affecting both somatic and autonomic components of the nervous system, with the diabetic foot being one of the best known manifestations of diabetic neuropathy (79).

Diabetic neuropathy is characterised by decreased sensation of pain and temperature, and subsequently decreased sensation of vibration and surface touch (46,88,361,362). Due to this process, diabetic patients with neuropathy may not be able to notice small painful mechanical, chemical or thermal stimuli in normal situations (46,88,361–363). These pathological processes lead to the development of complications, with Charcot osteoarthropathy and later ulceration and amputation as more complicated developments of this disease (364).

Diabetic foot is defined as the presence of structural or functional alterations of the foot, such as ulceration, infection and/or gangrene, associated with diabetic neuropathy and different degrees of peripheral vascular disease as a consequence of the complex interaction of different factors induced by sustained hyperglycaemia with a previous traumatic trigger even if the foot does not present lesions (46,365,366). Risk factors associated with diabetic foot include neuropathy (86% of cases), peripheral arterial disease (49% of cases), foot deformities and trauma (367). Between 20-40% of resources spent on diabetes are spent on foot-related problems (222). Diabetic foot is one of the most severe chronic complications of diabetes, affecting at least 25% of patients with diabetes at least once in their lifetime (84,367).

The diabetic foot is characterised by a disruption of A and C nerve endings. (86,87). The A fibres are myelinated, long, fast and are responsible for collecting proprioceptive sensitivity, pressure and vibratory sensation. On the other hand, the C fibres do not have myelin, are short and are responsible for collecting information from painful and thermal stimuli. The synergy of these nerve impairments develops a sensory, motor and autonomic neuropathy. Due to these alterations, the first clinical manifestations characteristic of diabetic neuropathy are reduced pain and thermal sensation (C-fibre involvement) and reduced vibration and pressure sensitivity (A-fibre involvement) accompanied by autonomic neuropathy, whereby diabetic patients with neuropathy are unable to notice small mechanical, chemical or thermal and painful stimuli in normal situations (46,86–88).

Following this pattern, diabetic neuropathy affection is differentiated into sensory neuropathy affection, motor neuropathy affection and autonomic neuropathy affection.

Sensory neuropathy is responsible for the decrease in pain and thermal sensation (due to the involvement of type C nerve endings) and subsequently develops a decrease in vibratory sensitivity and pressure and surface tract stimuli (due to the affection of type A nerve endings) (89,90). The synergy of these alterations produces an alteration in which the patients who develop diabetic neuropathy are not able to recognise small mechanical or thermal stimuli in a normal way, whereby a simple trauma, increased pressure from ill-fitting shoes or any external stimulus such as a small stone inside the shoe could lead to the appearance of deformations (86,88–91).

Motor neuropathy is responsible for the decrease and/or loss of tendon and skin reflexes and is associated with demyelination and involvement of the motor end plate (46,89,90). Non-enzymatic glycosylation of type 1 collagen leads to limited joint mobility of the foot, mainly affecting the tibio-peroneal-talar joint (TPA) and the first metatarsophalangeal joint. Motor neuropathy results in involvement of the distal motor nerves, leading to progressive atrophy of both the extrinsic and intrinsic musculature of the foot (46,89,90). As a consequence of this atrophy, the intrinsic musculature of the foot, especially the lumbrical and interosseous muscles, responsible for assisting the extrinsic musculature in the flexion-extension movements of the foot, suffers a notable weakening, affecting the plantar arch and producing a loss of stability of the metatarsophalangeal joints (46,86,89,90,92). This weakening, in turn, causes the extrinsic musculature of the foot to increase its function, which can lead to deformities such as claw toes, hammer toes or displacement of the fat pad located under the metatarsal heads towards a more distal

position, thus reducing its protective function over the metatarsal heads and increasing the risk of injury or ulceration (46,86–93).

Autonomic neuropathy is responsible for the involvement of autonomic neurons of the sympathetic and parasympathetic nervous system (46,89,90). This affectation causes a decrease in sweating, which later usually evolves into anhidrosis. As a consequence of this anhidrosis, the skin begins to develop a series of manifestations including dryness of the skin, the appearance of cracks, especially on the heels and a tendency to hyperkeratosis, especially at points of hyperpressure due to walking; these clinical manifestations may lead to the onset of a lesion or ulcer (89,92). In addition to this, autonomic involvement also affects arterio-venous vasodilatation/ vasoconstriction. As a consequence, the skin may increase in temperature due to increased blood flow and increased blood volume in the superficial veins on the dorsum of the feet (46,86–92).

In terms of diabetic foot classification, there are more than 15 different scales, although the three best-known scales are the Meggitt-Wagner classification (95,96), University of Texas (95,96) and PEDIS (95,97).

The Meggitt-Wagner classification is the most commonly used scale for classifying the diabetic foot (95,96). This Meggitt-Wagner classification is characterised by classifying lesions into 6 categories according to their depth, severity, degree of infection and the existence of gangrene (95,96,100).

The University of Texas classification is, along with the Meggitt-Wagner classification, the most popular classification for classifying diabetic foot lesions. This classification is characterised by classifying diabetic foot lesions according to their depth and the presence or absence of ischaemia and/or infection (95,96).

On the other hand, PEDIS classification is a scale developed by the International Working Group of the Diabetic Foot (IWGDF) in 2003 and updated in 2007 (103). This scale is characterised by the fact that it is the scale that is most focused on infection and classifies wounds into 5 categories and the denomination of this table is due to the acronyms of the 5 categories that constitute the scale (95–97,104): Perfusion, Extension/Site (of the wound), Depth (loss of tissue), Infection and Sensation (95–97,104).

The main complications of diabetic foot disease are ulcers, infection, Charcot neuroarthropathy and amputations (117,118).

Ulcers are the main manifestation of the diabetic foot. It is estimated that 34% of patients with diabetes are at risk of developing an ulcer at some point (23) and 15% of patients with diabetes will experience an episode of foot ulceration (117). Diabetic foot ulcers occur as a result of the interaction of several factors, including changes in the function and structure of the foot (126), points of hyperpressure on the sole of the foot, especially on bony prominences where there is reduced thickness of fatty tissue on the sole of the foot and muscle atrophy (121,126,128); with the forefoot being the area most prone to ulceration (121,122).

Diabetic foot ulcers can be of 3 types: neuropathic origin, ischaemic origin and neuroischaemic origin (121).

It is estimated that 70% of diabetic foot ulcers are of neuropathic origin (121); between 15-20% are ischaemic ulcers and 15-20% are ulcers of neuroischaemic aetiology (121). However, this estimate is expected to change over time, with neuroischaemic ulcers becoming predominant with an approximate estimate of 60-70%, ulcers of neuropathic origin 20-30% and those of ischaemic origin 10-20% (121–124).

Ulcers of neuropathic origin are the most frequent in the diabetic foot (122). These are injuries in which the cause that determines their onset and evolution is the sensory alteration of the lower extremities (119,122,123). They are mainly located in areas with hyperpressure such as metatarsal heads, especially in the first and fifth metatarsals, heels or on the balls of the toes (122,123,125). The perilesional tissue usually has well-defined, hyperkeratotic borders. They are characterised by absent or reduced sensation (absence of pain) (126), presence of pulse and moderate granulation tissue and exudation is usually present in the ulcer site (119,122,123).

Ulcers of ischaemic origin represent about 10-15% of diabetic foot ulcers (122,127). They usually appear in elderly people with vascular alteration. They are mainly located in distal areas such as heels, bony prominences and finger pad due to vascular compromise. Pulses are usually absent or weak, sensitivity is preserved and the wound has irregular edges without granulation tissue, abundant slough and/or necrotic plaques and little exudation (119,122,123,127).

Ulcers of neuroischaemic origin represent about 10-15% of diabetic foot ulcers. These ulcers are characterised by the combination of both neuropathic and ischaemic (128). They occur due to the development of tissue ischaemia and autonomic neuropathy. They are mainly located in distal areas such as heels and toes and are usually painful ulcers

with irregular, erythematous borders and decreased blood flow and sensation. The ulcer bed is usually sloughy and necrosis may be present, (119,122,123). The first sign of a neuroischaemic ulcer is the presence of a blushing area with a blister that develops into a shallow ulcer with an ulcer site that has a base of sparse pale granulation or very adherent yellowish slough (129)

The distinction between the different types of ulcers has an important role to play in the management and treatment of ulcers (123,127). The distinction between neuropathic and ischaemic ulcers is often not a major complication because neuropathic ulcers are characterised by loss of sensation and usually have well-defined borders (126), while ischaemic ulcers have irregular borders and usually occur at points of hyperpressure or in areas of vascular involvement (119,122); However, in the identification of neuroischaemic ulcers difficulties may arise because they present similar characteristics to ischaemic ulcers such as the appearance of wounds with irregular edges and vascular involvement, so the main clinical manifestation to differentiate between ischaemic and neuroischaemic ulcers is the vascular exploration to identify if there is an alteration of sensitivity (119,122,123).

Infection is the second most common complication of the diabetic foot. Diabetic infections are highly variable and can present from uncomplicated forms of cellulitis to necrotising fasciitis that involve a high risk of amputation to the affected limbs even a high risk to the sufferer's own life (6,130).

Poor glycaemic control leads to immune dysfunction with altered leukocyte activity and complementary function, which facilitates the development of invasive tissue infection (131). A rapid entry of bacteria can occur in the deeper part of damaged areas of the skin or in poorly perfused soft tissues, leading to infection or sepsis in the foot, which could lead to amputation (6,131,132).

The most frequent infections are polymicrobial infections (staphylococci, Escherichia coli, streptococci, enterococci and other gram-negative bacteria) (131) and bacterial strains with antibiotic resistance, especially *Staphylococcus aureus*, which is resistant to methicillin and is found in 30-40% of the population (6) of cases of infection in diabetic foot ulcers (6,131,132).

Progressive deterioration of the foot due to the complications of diabetes can lead to Charcot neuroarthropathy, known as Charcot foot. (135,136). This pathology, although not very common (it affects around 1% of patients with diabetes) (137), is one of the

major complications of diabetes and is characterised by affecting the bones, joints and soft tissues of the foot and ankle, resulting in a collapse of the midfoot characteristic of this pathology, known as "rocker foot". (135,136,138). The area most affected with this deformity is the midfoot, resulting in a rocker foot (135,140). This characteristic disposition of Charcot neuroarthropathy is due to decreased ankle range of motion, decreased plantar arch leading to plantar vault collapse and equinus deformity accompanied by shortening of the gastrocnemius-soleus-ankle complex (141,142). These deformities lead to a collapse of the medial longitudinal arch, a collapse of the tarsometatarsal joint (Lisfranc) and an increase in plantar pressure in the forefoot area, which, together with the bony and neurological alterations produced during the course of the disease, lead the patient to suffer an ulcerative process (93,141,142).

In terms of amputations, 40-70% of all lower limb amputations occur in the population with diabetes (144). Patients with diabetes mellitus have a 15-45 times higher risk of lower limb amputation than the population without diabetes mellitus (145). It is estimated that around 25% of patients with diabetes mellitus will develop a foot ulcer in their lifetime and in 80% of cases the ulcer will be the triggering event for amputation (145,146). The two main factors for amputation are usually infection and peripheral arterial disease. Most often, amputation is due to the presence of extensive tissue necrosis, or when various ulcer treatment options have failed (145,146).

The primary reason for conducting a health assessment is to determine the health status of a patient (170). Regular patient assessments have a key role in preventing the onset of pathologies and complications arising from an individual's health status (171–173). Health assessment and monitoring allows us to know the health status of a patient, whether the services or treatments the patient has been receiving are effective, or whether they are having a different impact than what was intended (174).

To prevent diabetic foot, the best strategy is proper control of diabetes, regular assessments and maintaining optimal foot care, based on prevention, education and involving a multidisciplinary team that addresses the condition in a comprehensive manner (368).

The main reason for doing a health assessment is to determine the health condition of a patient routine patient assessments play a critical role in preventing the development of pathologies and complications arising from an individual's health status (131-133).

Health assessment and monitoring provides insight into a patient's health status, whether the services or treatments the patient is receiving are effective, or whether they are having a different impact than intended (134).

The assessment and monitoring of a disease or health condition can be done through different instruments and tools available. There are mainly two different categories: objective clinical outcome measures (OCOMs) and patient-reported outcome measures (PROMs) (175). OCOMs and PROMs help to measure outcomes, monitor the effectiveness of interventions and/or treatments, and improve the understanding of both patients and healthcare professionals (176).

OCOMs are clinical tests or instruments that provide objective values for outcome measurement with a high level of reliability and validity (177). The purpose of OCOMs is to monitor and control a patient's health status (177). Depending on what the healthcare professional wishes to assess, there is a wide variety of OCOMs, both general and specific to a particular pathology, such as the Semmes-Weinstein monofilament or the 128 Hz tuning fork in the assessment of diabetes (177,178).

PROMs analyse patients' perception of their disability, functionality and health (175) usually through a questionnaire scale called "patient-reported outcome measures" (PROMs) (179,180). The aims of PROMs are to assess patients' subjective evaluation of their own proposed outcomes from their own perspective (140).

Within patient-reported outcome measures (PROMs) there are 2 types: generic PROMs (190,191), which measure health-related aspects that are relevant to the whole population and the results provided by these PROMs can be used within the same population or across populations (190,191). On the other hand, there are specific PROMs developed to assess more limited groups in a targeted way (192).

This doctoral thesis comprises two separate studies:

First, a study was conducted with the aim of systematically reviewing current guidelines included in clinical practice guidelines, assessing their evidence and providing a summary of recommendations. In addition, a secondary objective was set in order to identify those areas that required further research.

Having achieved the objectives of the first study and identified the areas requiring further research, a second study was conducted with the aim of performing a systematic review of patient-reported outcome measures (PROMs) specific to the diabetic foot and analysing the psychometric properties, according to COSMIN criteria (157) of those PROMs specific to the diabetic foot.

Therefore, the synergy of the two studies included in this doctoral thesis tries to answer the research questions proposed in this doctoral thesis:

1. Which are the mechanisms of action focused on the prevention, diagnosis and management of the diabetic foot based on the CPG?
2. Which are the targeted mechanisms of action in diabetic foot assessment based on the CPG?
3. What is the CPG with the highest level of evidence and grade of recommendation focused on the diabetic foot and/or diabetes with a diabetic foot section?
4. Are there patient-reported outcome measures (PROMs) specific to the diabetic foot? Are they useful for subjective assessment of the diabetic foot?
5. Which diabetic foot-specific PROMs have the best psychometric properties?

The first study included in this doctoral thesis is a systematic review (SR) with registration number in PROSPERO CRD42018095922, conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) criteria (150) and subsequently a quality assessment of each of the clinical practice guidelines was carried out using the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE II) instrument (369). This instrument has 23 questions within six domains and two final questions for the overall evaluation of the document. Each question must be evaluated from 1 to 7, with 1 being "strongly disagree" and 7 being "strongly agree" (369). Quality guides were considered to be those with a score of more than 80 and an overall score of more than 4.

The databases consulted were "NICE", "Cinahl", "Health Guide", "RNAO", "Sign", "PubMed", "Scopus" and "NCG", being the last search in December 2018.

The search terms used were "diabetic foot", "guideline(s)", "practice guideline(s)" and "diabetes".

The studies were conducted following the PICO structure:

- Population: patients diagnosed with diabetic foot.
- Intervention: prevention, assessment, diagnosis and management of diabetic foot.
- Comparison: clinical practice guidelines with high internal validity.
- Outcome: level of evidence and grade of recommendation.

As a result of this study, out of the total of 20 guidelines evaluated, eight guidelines were excluded because they did not exceed the minimum score on the AGREE II scale.

The created RNAO guide (227) showed a higher quality than the rest. It was rated with 107 points and an overall rating of 66.45% and 5 points, followed by Astbury, J. (228) with 63.32% and 5 points, Kennon B (229) with 62.11% and 5 points, NICE (230) with 62.11% and 5 points and Barry,P. (231) with 61.49% and 5 overall points. The lowest scoring domain was "5. Points of view of target population" and the highest scoring domain was "16. Management and treatment options".

The sections of the CPG analyzed were diabetic foot assessment, lower extremity screening, Charcot foot, therapeutic footwear, pressure relief, debridement, dressings, antibiotherapy, adjuvant treatments, neuropathic pain, referral/management by a multidisciplinary team and health education (84).

According to the results of this article, the highly recommended interventions for the management of the diabetic foot are debridement (very high level of evidence and highly recommended), foot assessment (moderate level of evidence and highly recommended) and therapeutic footwear (moderate level of evidence and highly recommended). In contrast, the management of the Charcot foot and the management of the diabetic foot by a multidisciplinary team were the areas least developed by the selected CPGs, providing a level of evidence C-D and a grade of recommendation "poorly recommended" in the case of the Charcot foot and "fairly recommended" in the case of management by a multidisciplinary team (84).

In relation to debridement, this technique has the purpose of removing sphacelated or necrotic tissue from a wound (231,234). This tissue acts as a barrier that prevents

approximation of the wound edges, so it is appropriate to remove it to promote wound healing, taking care not to damage healthy tissue (231,234). Although all CPGs support surgical, autolytic and larval debridement, they do not specify when each debridement should be used depending on wound characteristics (252,253).

In relation to diabetic foot assessment, the objective of this procedure is to determine a patient's risk status for developing diabetic complications (170). Routine assessment is very important and it can play a vital role in the prevention of ulcers, morbidity and mortality related to diabetes (171).

For the assessment and follow-up of patients with diabetes, there are different instruments and tools available, which can be classified into two categories: objective clinical outcome measures (OCOMs) and patient-reported outcome measures (PROMs) (5). OCOMs and PROMs help to measure outcomes, monitor the effectiveness of interventions and/or treatments, and improve both patients' and clinicians' understanding (6).

The instrument most commonly used in the evaluation of the diabetic foot according to the CPG is the Semmes-Weinstein monofilament, which has a level of evidence A and a high grade of recommendation (237,238). This instrument assesses both deep sensitivity (sensitivity to pressure) and superficial sensitivity (sensitivity to pain) with a specificity of over 80% and a sensitivity of 95% (241–243). In addition to the Semmes-Weinstein monofilament, another instrument recommended by the CPGs is the tuning fork (Ryder-Seiffer), which has a level of evidence B (234) and assesses deep (vibratory) sensitivity (234).

In relation to pressure offloading, this is a therapeutic procedure that aims to reduce the pressure on the affected area. Most of the selected CPGs speak exclusively of glass splints and total contact or Total Coast splints; however, there are other elements that are often used in clinical practice, such as adhesive felt, silicone, plastic cast splints and plantar insoles (308,309).

The article concludes that the heterogeneity of the levels of evidence and degrees of recommendation of the CPG included on the management, approach and treatment of the diabetic foot makes it difficult to interpret and apply them in clinical practice in order to select the most appropriate procedures. Despite this, and according to the detailed

study of the guidelines included in this study, it can be concluded that the highly recommended interventions for the management of the diabetic foot are debridement (very high level of evidence and highly recommended), foot assessment (moderate level of evidence and highly recommended) and therapeutic footwear (moderate level of evidence and highly recommended).

The second study that comprises this doctoral thesis is a systematic review following the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) (150) with registration number in PROSPERO CRD42019118202.

The databases used were PubMed, CINAHL, Scopus, PEDro, Cochrane, SciELO and EMBASE. No limits were imposed on the age of documents during the search.

The following search terms were used, together with the Boolean operators "OR" and "AND": foot, diabet\*, diabetic foot, questionnaire, patient-reported outcome, self care, valid\*, reliabil\*.

Published reports that included measurement or psychometric variables of the PROM instruments were selected and patients with diabetic foot constituted the study population.

The types of studies included were: pilot/prospective studies, cohort studies, survey research, case studies, clinical trials and randomised/ECA clinical trials. No language filter was used.

For the selection of articles, two blinded researchers with more than 10 years of experience in the evaluation of scientific papers made the selection of valid documents for this review. In case of disagreement on the selection of a document, it is re-evaluated by a third researcher.

Studies that did not affirmatively meet five or more items of the tool were excluded Critical Appraisal Skills Programme (CASP) (151,152). This is a 12-item checklist with three response options "yes", "no" or "don't know". The last item matches the impact of the test on the population. Studies whose results did not provide measurement properties or psychometric characteristics were excluded. (157).

Articles were selected whose results provided psychometric properties based on the COSMIN criteria (157). The extracted outcome variables were: Internal Consistency, test-retest, inter-rater and intra-rater, Standard Error of Measurement (SEM), Minimum

Detectable Measure Difference (MDMD), Content Validity, Construct Validity, Criterion Validity and Responsiveness.

In addition, the characteristics of the questionnaire included were: the number of items in each questionnaire, the domains in which they were placed, the cross-cultural adaptations of each questionnaire, and how each questionnaire was assessed.

As a result of this second article in the doctoral thesis, of the 512 studies identified as eligible for this review, 156 were duplicated in the different databases. The remaining 356 articles were reviewed according to title and abstract and 284 articles were discarded. After this, 72 articles were selected by inclusion/exclusion criteria; 60 articles were discarded in this step. No papers were excluded after assessment of the Critical Appraisal Skills Programme (CASP) (151,152). A total of 12 articles were considered appropriate for the review. Questionnaire characteristics were summarised and classified according to the number of items, the number of domains/dimensions, the number of cross-cultural adaptations (translations into different languages) and how they were assessed or the measurement scale (scoring system) adopted in each of the questionnaires.

The most frequently calculated psychometric properties in the selected PROMs were Internal Consistency through Cronbach's Alpha, whose values were known in 9 PROMs, construct validity was calculated in 7 PROMs and Test-retest in 6 occasions.

The psychometric properties that were less frequently reported in the documents were the Standard Error of measurement, sensitivity and Minimum Detectable Measurement difference, appearing in only one document respectively.

According to the results of this article, regarding the reliability of the questionnaires analysed, for the test-retest most of them used the Interclass Correlation Coefficient (ICC), and the PROMs with the best results for this parameter are the DFSBS (266) (ICC=0.92) and the FHSQ (275) (ICC=0.74-0.92), while the DFS (268) and the DFSQ-UMA (270) have a moderate ICC, 0.16-0.84 and 0.16-0.86 respectively. Qualitatively, the results could be classified as excellent (0.8-1), good (0.6-0.8), moderate (0.4-0.6) and poor (<0.4).

Regarding inter-intra-rater, the only questionnaires showing results are the DFS-SF (267) and DFSQ-UMA (270) with ICC of 0.54-0.77 and 0.89-0.92 respectively and the Q-DFD (277) with inter- and intra-rater  $k = 0.52-1.00$  and  $k = 0.42-1.00$  respectively.

Internal consistency is present in almost all questionnaires and the questionnaires with the highest values are FHSQ (275), NeuroQol (276) and DFS-SF (267) with a Cronbach's Alpha of 0.89-0.95 (128), 0.86-0.95 (133) and 0.74-0.84 (267) respectively.

Regarding the validity of the questionnaires, for criterion validity none of the PROMs scored positively for this property, which required a strong correlation with the gold standard, with the DFSBS (266) with an  $r = 0.45$  vs Foot Care Subscale of DSCS and the DFSQ-UMA (270) with an  $r = -0.15$  to  $-0.226$  being the only questionnaires that provided data on criterion validity.

According to the results, there is a need to improve and validate those questionnaires that are already published and to adapt them cross-culturally; furthermore, it is relevant to create specific questionnaires for the assessment of diabetic foot disease. DFSQ-UMA (270) and Q-DFD (277) are the PROMs that show the highest number of completed measurement properties. DFSQ-UMA (270) has 3 dimensions focusing on diabetic foot self-care, and Q-DFD (277) presents 5 dimensions focused on the clinical assessment of the diabetic foot. The total number of items between the two questionnaires is 28, so the total completion time is not high. For these reasons, it seems appropriate to use both PROMs when assessing patients with diabetic foot.



# **CAPÍTULO 11.**

## **Referencias.**



1. Polonsky KS. The past 200 years in diabetes. *N Engl J Med*. 4 de octubre de 2012;367(14):1332-40.
2. Ahmed AM. History of diabetes mellitus. *Saudi Med J*. abril de 2002;23(4):373-8.
3. Tuchman AM. History of diabetes. *MD Advis J N J Med Community*. 2013;6(1):8-13.
4. Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. *Pharmacol Res*. febrero de 2014;80:21-35.
5. Harreiter J, Roden M. [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr*. mayo de 2019;131(Suppl 1):6-15.
6. Bandyk DF. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. *Semin Vasc Surg*. diciembre de 2018;31(2-4):43-8.
7. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 9th Edition [Internet]. [citado 23 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/en/resources/>
8. Informe Mundial sobre la Diabetes (OMS) Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf?sequence=1>.
9. Barquilla García A, Mediavilla Bravo JJ, Comas Samper JM, Seguí Díaz M, Carramiñana Barrera F, Zaballos Sánchez FJ. Recomendaciones de la Sociedad Americana de Diabetes para el manejo de la diabetes mellitus. *Med Fam SEMERGEN*. 1 de agosto de 2010;36(7):386-91.
10. Association AD. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1 de enero de 2012;35(Supplement 1):S64-71.
11. Hoeldtke RD, Bryner KD, VanDyke K. Oxidative stress and autonomic nerve function in early type 1 diabetes. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc*. febrero de 2011;21(1):19-28.
12. Sendela J, Zduńczyk B, Trippenbach-Dulska H, Szypowska A. Prevalence of depressive symptoms in school aged children with type 1 diabetes - a questionnaire study. *Psychiatr Pol*. 2015;49(5):1005-16.
13. Home, Resources, diabetes L with, Acknowledgement, FAQs, Contact, et al. IDF Diabetes Atlas 2021 | IDF Diabetes Atlas. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
14. Patil SJ, Ruppar T, Koopman RJ, Lindbloom EJ, Elliott SG, Mehr DR, et al. Peer Support Interventions for Adults With Diabetes: A Meta-Analysis of Hemoglobin A1c Outcomes. *Ann Fam Med*. noviembre de 2016;14(6):540-51.
15. Faruque LI, Wiebe N, Ehteshami-Afshar A, Liu Y, Dianati-Maleki N, Hemmelgarn BR, et al. Effect of telemedicine on glycated hemoglobin in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 6 de marzo de 2017;189(9):E341-64.



16. Morgovan C, Cosma SA, Valeanu M, Juncan AM, Rus LL, Gligor FG, et al. An Exploratory Research of 18 Years on the Economic Burden of Diabetes for the Romanian National Health Insurance System. *Int J Environ Res Public Health*. 21 de junio de 2020;17(12).
17. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep*. 17 de febrero de 2020;10(1):2765.
18. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet Lond Engl*. 9 de julio de 2011;378(9786):169-81.
19. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*. 8 de noviembre de 2011;8(4):228-36.
20. Paulweber B, Valensi P, Lindström J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M, et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab*. abril de 2010;42 Suppl 1:S3-36.
21. DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care*. enero de 2003;26(1):61-9.
22. Richard JL, Schuldiner S. [Epidemiology of diabetic foot problems]. *Rev Med Interne*. septiembre de 2008;29 Suppl 2:S222-230.
23. Boulton AJM, Armstrong DG, Kirsner RS, Attinger CE, Lavery LA, Lipsky BA, et al. *Diagnosis and Management of Diabetic Foot Complications*. Arlington (VA): American Diabetes Association; 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538977/>
24. Overview | Type 2 diabetes: prevention in people at high risk | Guidance | NICE [Internet]. NICE. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph38>
25. Goyal A, Gupta Y, Singla R, Kalra S, Tandon N. American Diabetes Association «Standards of Medical Care-2020 for Gestational Diabetes Mellitus»: A Critical Appraisal. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord*. agosto de 2020;11(8):1639-44.
26. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 23 de mayo de 2009;373(9677):1773-9.
27. Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes EG, Visser GHA, Fauser BCJM, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. diciembre de 2006;12(6):673-83.
28. Valdés S, García-Torres F, Maldonado-Araque C, Goday A, Calle-Pascual A, Soriguer F, et al. Prevalence of obesity, diabetes and other cardiovascular risk factors in Andalusia (southern Spain). Comparison with national prevalence data. The Di@bet.es study. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. junio de 2014;67(6):442-8.



29. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Rosner BA, et al. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 1 de abril de 1997;145(7):614-9.
30. American Diabetes Association. Addendum. 8. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):S89-S97. *Diabetes Care.* agosto de 2020;43(8):1980.
31. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 7 de febrero de 2002;346(6):393-403.
32. Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E, et al. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis.* agosto de 2015;58(1):50-60.
33. Ros E. The PREDIMED study. *Endocrinol Diabetes Nutr.* febrero de 2017;64(2):63-6.
34. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care.* diciembre de 2010;33(12):e147-167.
35. Dunstan DW, Salmon J, Owen N, Armstrong T, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. Physical activity and television viewing in relation to risk of undiagnosed abnormal glucose metabolism in adults. *Diabetes Care.* noviembre de 2004;27(11):2603-9.
36. Maddatu J, Anderson-Baucum E, Evans-Molina C. Smoking and the risk of type 2 diabetes. *Transl Res J Lab Clin Med.* junio de 2017;184:101-7.
37. Vicente-Herrero MT, Terradillos García MJ, Capdevila García LM, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, López-González ÁA. Costs of temporary disability in Spain related to diabetes mellitus and its complications. *Endocrinol Nutr Engl Ed.* 1 de octubre de 2013;60(8):447-55.
38. Oliva J, Lobo F, Molina B, Monereo S. Direct health care costs of diabetic patients in Spain. *Diabetes Care.* noviembre de 2004;27(11):2616-21.
39. Crespo C, Brosa M, Soria-Juan A, Lopez-Alba A, López-Martínez N, Soria B. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España (Estudio SECCAID: Spain estimated cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes). *Av En Diabetol.* 1 de noviembre de 2013;29(6):182-9.
40. Mata M, Antoñanzas F, Tafalla M, Sanz P. [The cost of type 2 diabetes in Spain: the CODE-2 study]. *Gac Sanit.* diciembre de 2002;16(6):511-20.
41. Ballesta García MJ, Carral San Laureano F, Oliveira Fuster G, Girón González JA, Aguilar Diosdado M. [Economic costs associated to type 1 diabetes]. *Rev Clin Esp.* noviembre de 2005;205(11):523-7.
42. Rubio JA, Álvarez J. Costes económicos de la diabetes mellitus: revisión crítica y valoración coste-eficacia de las estrategias propuestas para su reducción. *Aten Primaria.* 15 de septiembre de 1998;22(4):239-55.



43. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sánchez E, Corral-San Laureano F, Fernández-Fernández I. La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. *Gac Sanit.* 1 de marzo de 2006;20:15-24.
44. González P, Faure E, del Castillo A. Coste de la diabetes mellitus en España. *Med Clínica.* 1 de noviembre de 2006;127(20):776-84.
45. López Bastida J, Serrano Aguilar P, Duque González B. Los costes socioeconómicos de la diabetes mellitus. *Aten Primaria.* 2002;29(3):145-50.
46. Tirado R-A del C, López JAF, Tirado FJ del C. Guía de práctica clínica en el pie diabético. *Arch Med.* 2014;10(2):1-17.
47. Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, Driver VR, Giurini JM, Kravitz SR, et al. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg Off Publ Am Coll Foot Ankle Surg.* octubre de 2006;45(5 Suppl):S1-66.
48. Santiago JV, Levandoski LA. Hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 1. En: Lebovitz HE, editor. *Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones. American Diabetes Association (3.ª ed.).* Barcelona: Medical Trends, S.L., 1998; 193-201.
49. Béliz OS, Hernández JÁ, Rementería CA. Urgencias hidroelectrolíticas y endocrinas. *Med Programa Form Médica Contin Acreditado.* 1999;7(122):5699-709.
50. Caballero-Corchuelo J. [Neurological effects of hypoglycemia in diabetic patients]. *Rev Neurol.* 16 de septiembre de 2016;63(6):262-8.
51. Lorenzo AB, Soria RI. [Hypoglycemia]. *Rev Enfermeria Barc Spain.* mayo de 2011;34(5):32-6.
52. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* abril de 2005;28(4):956-62.
53. Protocolos Diabetes Mellitus Tipo 2. Disponible en: <https://www.fesemi.org/publicaciones/semi/protocolos/protocolos-diabetes-mellitus-tipo-2>
54. Bravo M, Javier J. Complicaciones de la diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento. *Med Fam SEMERGEN.* 1 de marzo de 2001;27(3):132-45.
55. Gracia-Ramos AE, Cruz-Domínguez MP, Madrigal-Santillán EO, Morales-González JA, Vera-Lastra OL. [Management of hyperglycemia in hospitalized patients]. *Rev Medica Inst Mex Seguro Soc.* abril de 2015;53(2):192-9.
56. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology.* abril de 1993;43(4):817-24.
57. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia.* enero de 2019;62(1):3-16.

58. Ruiz-García A, Arranz-Martínez E, Morón-Merchante I, Pascual-Fuster V, Tamarit JJ, Trias-Villagut F, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) para la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2. *Clínica E Investig En Arterioscler*. 1 de julio de 2018;30:1-19.
59. Mauricio D, Alonso N, Gratacòs M. Chronic Diabetes Complications: The Need to Move beyond Classical Concepts. *Trends Endocrinol Metab*. 1 de abril de 2020;31(4):287-95.
60. Verbovoy AF, Pashentseva AV, Verbovaya NI. [Diabetic macroangiopathy]. *Ter Arkh*. 15 de octubre de 2019;91(10):139-43.
61. Lawall H, Geisbüsch P, Lobmann R. [Macroangiopathy in diabetes mellitus]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. noviembre de 2020;145(22):1606-13.
62. Cañón-Barroso L, Cruces-Muro E, Fernández-Ochoa G, Nieto-Hernández T, García-Vellido A, Buitrago F. [Validation of 3 equations of coronary risk in diabetic population of a primary care center]. *Med Clin (Barc)*. 1 de abril de 2006;126(13):485-90.
63. Herranz de la Morena L. Diabetes y aterosclerosis. el corazón diabético. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 1 de enero de 2000;8(19):1017-23.
64. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. febrero de 2009;26(2):142-8.
65. Jd N, Cb R, M K, Y G, H Z, Hs W, et al. Diabetes mellitus is a coronary heart disease risk equivalent for peripheral vascular disease. *Am Heart J [Internet]*. febrero de 2017;184. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28224925/>
66. Puras-Mallagray E, Gutiérrez-Baz M, Cáncer-Pérez S, Alfayate-García JM, de Benito-Fernández L, Perera-Sabio M, et al. Estudio de prevalencia de la enfermedad arterial periférica y diabetes en España. *Angiología*. 1 de enero de 2008;60(5):317-26.
67. Association AD. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 1 de enero de 2021;44(Supplement 1):S151-67.
68. Yanoff M, Sassani JW. 15 - Diabetes Mellitus. En: Yanoff M, Sassani JW, editores. *Ocular Pathology (Eighth Edition) [Internet]*. London: Elsevier; 2020. p. 583-616.e6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323547550000152>
69. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. septiembre de 2003;110(9):1677-82.
70. Gómez VL. Retinopatía diabética simplificada: la escala clínica internacional. *Rev Hosp Juárez México*. 2006;73(4):170-4.
71. Wenying Y, Lixiang LIN, Jinwu QI. The preventive effect of Acarbose and Metformin on the IGT population from becoming diabetes mellitus: a 3-year multicentral prospective study. *Chin Med J (Engl)*. 1 de septiembre de 2001;114(9):920-920.

72. de Álvaro Moreno F, Aguilera Peralta A, Valdés Chiong E. Nefropatía diabética. *Medicine (Baltimore)*. 1 de septiembre de 2000;8(19):1001-8.
73. Meza Letelier CE, San Martín Ojeda CA, Ruiz Provoste JJ, Frugone Zaror CJ. [Pathophysiology of diabetic nephropathy: a literature review]. *Medwave*. 12 de enero de 2017;17(1):e6839.
74. Lechleitner M, Abrahamian H, Francesconi C, Kofler M, Sturm W, Köhler G. [Diabetic neuropathy and diabetic foot syndrome (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr*. mayo de 2019;131(Suppl 1):141-50.
75. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AMW, Baan C, Forouhi NG, et al. Diabetes in Europe: an update. *Diabetes Res Clin Pract*. febrero de 2014;103(2):206-17.
76. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care*. 1 de mayo de 2003;26(5):1553-79.
77. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. diciembre de 2013;42(4):747-87.
78. Chow J, Rahman J, Achermann JC, Dattani MT, Rahman S. Mitochondrial disease and endocrine dysfunction. *Nat Rev Endocrinol*. febrero de 2017;13(2):92-104.
79. Singh, Randhir, Lalit Kishore, and Navpreet Kaur. «Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions.» *Pharmacological Research* 80 (2014): 21-35.
80. Ha Van G, Hartemann A, Gautier F, Haddad J, Bensimon Y, Ponseau W, et al. Pie diabético. *EMC - Podol*. marzo de 2012;14(1):1-17.
81. Chand G, Mishra AK, Kumar S, Agarwal A. Diabetic foot. *Clinical Queries. Nephrology*. 2012;0102:144-50.
82. Vila A, Dalmau J, Puig L. El pie diabético. *Farm Prof*. 1 de enero de 2004;18(1):56-9.
83. Bonilla, E., Planell, E., Hidalgo, S., Lázaro, J. L., Martínez, L., Mosquera, A., Padrós, C. *Guía de protocolos de pie diabético*. Consejo General de Colegios Oficiales de Podólogos. 1ra. Edición. Madrid. 2011.
84. Pérez-Panero AJ, Ruiz-Muñoz M, Cuesta-Vargas AI, González-Sánchez M. Prevention, assessment, diagnosis and management of diabetic foot based on clinical practice guidelines: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. agosto de 2019;98(35):e16877.
85. Matuszewski, W., Bandurska-Stankiewicz, E., Wiatr-Bykowska, D., Myszka-Podgórska, K., & Kamińska, U. (2013). Diabetic neuropathy. *Polish Annals of Medicine*, 20(2), 154-159.
86. Chantelau EA, Wienemann T. Pressure pain perception in the diabetic Charcot foot: facts and hypotheses. *Diabet Foot Ankle*. 2013;4.
87. Cruciani M, Lipsky BA, Mengoli C, de Lalla F. Granulocyte-colony stimulating factors as adjunctive therapy for diabetic foot infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 8 de julio de 2009;(3):CD006810.

88. Matuszewski, W., Bandurska-Stankiewicz, E., Wiatr-Bykowska, D., Myszk-Podgórska, K., & Kamińska, U. (2013). Diabetic neuropathy. *Polish Annals of Medicine*, 20(2), 154-159.
89. Martínez, José Luís Lázaro, F. Javier Aragón Sánchez. Atlas de manejo práctico del pie diabético. 2004. 161 p.
90. Sánchez, Francisco Javier Aragón, and Pedro Pablo Ortiz Remacha. El pie diabético. 1a ed. 1a imp. Barcelona (España): Elsevier Masson; 2001.
91. Levin, Marvin E., and Lawrence W. O'Neal. Levin and O'Neal's the diabetic foot. Eds. John H. Bowker, and Michael A. Pfeifer. Elsevier Health Sciences, 2008.
92. García, Arístides. El pie diabético. 2004. 1a ed 1a imp. Elsevier España; 152 p.
93. Papanas N, Maltezos E. Etiology, pathophysiology and classifications of the diabetic Charcot foot. *Diabet Foot Ankle*. 2013;4.
94. Melai T, IJzerman TH, Schaper NC, de Lange TLH, Willems PJB, Meijer K, et al. Calculation of plantar pressure time integral, an alternative approach. *Gait Posture*. julio de 2011;34(3):379-83.
95. Bravo-Molina A, Linares-Palomino JP, Vera-Arroyo B, Salmerón-Febres LM, Ros-Díe E. Inter-observer agreement of the Wagner, University of Texas and PEDIS classification systems for the diabetic foot syndrome. *Foot Ankle Surg Off J Eur Soc Foot Ankle Surg*. febrero de 2018;24(1):60-4.
96. Noor S, Zubair M, Ahmad J. Diabetic foot ulcer--A review on pathophysiology, classification and microbial etiology. *Diabetes Metab Syndr*. septiembre de 2015;9(3):192-9.
97. Eschler A, Gradl G, Wussow A, Mittlmeier T. Prediction of complications in a high-risk cohort of patients undergoing corrective arthrodesis of late stage Charcot deformity based on the PEDIS score. *BMC Musculoskelet Disord*. 14 de noviembre de 2015;16:349.
98. Wagner FW. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle*. septiembre de 1981;2(2):64-122.
99. Armstrong DG, Peters EJ. Classification of wounds of the diabetic foot. *Curr Diab Rep*. diciembre de 2001;1(3):233-8.
100. Smith RG. Validation of Wagner's classification: a literature review. *Ostomy Wound Manage*. enero de 2003;49(1):54-62.
101. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg*. 1 de noviembre de 1996;35(6):528-31.
102. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care*. mayo de 1998;21(5):855-9.
103. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Schaper NC, International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot: based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007) Prepared by the International Working

Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev.* junio de 2008;24 Suppl 1:S181-187.

104. Schaper NC. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev.* junio de 2004;20 Suppl 1:S90-95.
105. Gibbons G, Eliopoulos G. Infection in the diabetic foot. In: Kozak GP, Hoar CS (eds). *Management of the Diabetic Foot Problems.* Philadelphia: PA: Saunders, 1984; pp. 97-102.
106. Forrest RD, Gamborg-Nielsen P. Wound assessment in clinical practice. A critical review of methods and their application. *Acta Med Scand Suppl.* 1984;687:69-74.
107. Pecoraro RE, Reiber GE. Classification of wounds in diabetic amputees. *Wounds* 1990; 2: 65-73.
108. Brodsky JW. Clasificación de las lesiones del pie en los pacientes diabéticos. En: Levin ME, O'Neal LW, Bowker JH, Pfeifer MA. Levin y O'neal. *El pie diabético.* 7a Edición: Barcelona: Elsevier, 2008, pp. 223-8.
109. Laing P. The development and complications of diabetic foot ulcers. *Am J Surg.* agosto de 1998;176(2A Suppl):11S-19S.
110. Macfarlane RM, Jeffcoate WJ. Classification of diabetic foot ulcers: the S(AD) SAD system. *Diabetic Foot* 1999; 2: 123-31.
111. Foster A, Edmonds M. Simple staging system: A tool for diagnosis and management. *Diabetic Foot* 2000; 3: 56-61.
112. Van Acker K, De Block C, Abrams P, Bouten A, De Leeuw I, Droste J, Weyler J, MD, Peter-Riesch B. The choice of diabetic foot ulcer classification in relation to the final Outcome Wounds 2002; 14: 16-25.
113. Younes NA, Albsoul AM. The DEPA scoring system and its correlation with the healing rate of diabetic foot ulcers. *J Foot Ankle Surg Off Publ Am Coll Foot Ankle Surg.* agosto de 2004;43(4):209-13.
114. Strauss MB, Aksenov IV. Evaluation of diabetic wound classifications and a new wound score. *Clin Orthop.* octubre de 2005;439:79-86.
115. Beckert S, Witte M, Wicke C, Königsrainer A, Coerper S. A new wound-based severity score for diabetic foot ulcers: A prospective analysis of 1,000 patients. *Diabetes Care.* mayo de 2006;29(5):988-92.
116. Ince P, Abbas ZG, Lutale JK, Basit A, Ali SM, Chohan F, et al. Use of the SINBAD classification system and score in comparing outcome of foot ulcer management on three continents. *Diabetes Care.* mayo de 2008;31(5):964-7.
117. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA.* 12 de enero de 2005;293(2):217-28.
118. Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet Lond Engl.* 12 de noviembre de 2005;366(9498):1719-24.



119. Oliver TI, Mutluoglu M. Diabetic Foot Ulcer. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537328/>
120. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis †. *Ann Med.* marzo de 2017;49(2):106-16.
121. Boulton AJM. Diabetic neuropathy and foot complications. *Handb Clin Neurol.* 2014;126:97-107.
122. Boulton AJM, Whitehouse RW. The Diabetic Foot. En: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editores. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409609/>
123. Markakis K, Bowling FL, Boulton AJM. The diabetic foot in 2015: an overview. *Diabetes Metab Res Rev.* enero de 2016;32 Suppl 1:169-78.
124. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* enero de 2017;40(1):136-54.
125. Miller OF. Essentials of pressure ulcer treatment. The diabetic experience. *J Dermatol Surg Oncol.* agosto de 1993;19(8):759-63.
126. Aristidis Veves, John M Giurini, Frank W. LoGerfo. *The Diabetic Foot.* 2.<sup>a</sup> ed. Humana Press; 2007. 562 p.
127. Levin ME. Diabetic foot ulcers: pathogenesis and management. *J Nurs Off Publ Int Assoc Enteros Ther.* octubre de 1993;20(5):191-8.
128. Viadé J, Royo J. *Pie Diabético. Guía para la práctica clínica.* Segunda. Barcelona: Médica Panamericana; 2013. 187 p.
129. Edmonds M, Michael E, Alethea VM Foster, Lee Sanders. *A practical manual of diabetic foot care.* [Internet]. John Wiley & Sons; 2008. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9780470696316>
130. Mishra SC, Chhatbar KC, Kashikar A, Mehndiratta A. Diabetic foot. *BMJ.* 16 de noviembre de 2017;359:j5064.
131. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de octubre de 2004;39(7):885-910.
132. Karchmer AW, Gibbons GW. Foot infections in diabetes: evaluation and management. *Curr Clin Top Infect Dis.* 1994;14:1-22.
133. Lipsky BA. Medical treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de agosto de 2004;39 Suppl 2:S104-114.
134. Garrido Calvo AM, Cía Blasco P, Pinós Laborda PJ. el pie diabético. *Med Integral.* 1 de enero de 2003;41(1):8-17.



135. Varma AK. Charcot neuroarthropathy of the foot and ankle: a review. *J Foot Ankle Surg Off Publ Am Coll Foot Ankle Surg.* diciembre de 2013;52(6):740-9.
136. Dardari D. An overview of Charcot's neuroarthropathy. *J Clin Transl Endocrinol.* diciembre de 2020;22:100239.
137. Jeffcoate WJ. Charcot neuro-osteoarthropathy. *Diabetes Metab Res Rev.* junio de 2008;24 Suppl 1:S62-65.
138. Armstrong DG, Lavery LA. Acute Charcot's arthropathy of the foot and ankle. *Phys Ther.* enero de 1998;78(1):74-80.
139. Madan SS, Pai DR. Charcot neuroarthropathy of the foot and ankle. *Orthop Surg.* mayo de 2013;5(2):86-93.
140. Rogers LC, Frykberg RG, Armstrong DG, Boulton AJM, Edmonds M, Van GH, et al. The Charcot foot in diabetes. *Diabetes Care.* septiembre de 2011;34(9):2123-9.
141. Ahmad J. The diabetic foot. *Diabetes Metab Syndr.* marzo de 2016;10(1):48-60.
142. Chisholm KA, Gilchrist JM. The Charcot joint: a modern neurologic perspective. *J Clin Neuromuscul Dis.* septiembre de 2011;13(1):1-13.
143. Schinca AN, Fuentes JÁ. Artropatía neuropática o Pie de Charcot. *Biomedicina.* 2012;7(1):44-50.
144. Gómez Hoyos E, Levy AE, Díaz Perez A, Cuesta Hernández M, Montañez Zorrilla C, Calle Pascual AL. Pie diabético. *Semin Fund Esp Reumatol.* 1 de octubre de 2012;13(4):119-29.
145. Jiménez S, Rubio JA, Álvarez J, Ruiz-Grande F, Medina C. Tendencia de la incidencia de amputaciones de miembro inferior tras la implementación de una Unidad Multidisciplinar de Pie Diabético. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 1 de abril de 2017;64(4):188-97.
146. Marinel J, Roura L, Blanes Mompó I, Escudero Rodríguez J, Ibáñez Esquembre V, Rodríguez Olay J. Tratado de pie diabético. Madrid: Jarpyo Editores; 2002.
147. Saleme C, Arizola C, Capdevila L. Desarticulación de tobillo (Syme) y amputación transtibial como tratamiento para las deficiencias del miembro pélvico. ¿Qué es mejor? *Rev Mex Ortop Ped.* 2013;15(2):79-84.
148. Vetter TR. Fundamentals of Research Data and Variables: The Devil Is in the Details. *Anesth Analg.* octubre de 2017;125(4):1375-80.
149. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ.* 14 de diciembre de 2010;182(18):E839-42.
150. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 1 de octubre de 2009;62(10):e1-34.
151. Instrumentos para la lectura crítica | CASPe [Internet]. [citado 14 de diciembre de 2019]. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/instrumentos>

152. Santamaría Olmo R. Programa de Habilidades en Lectura Crítica Español (CASPe). *Nefroplus*. 1 de junio de 2017;9(1):100-1.
153. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol*. julio de 2010;63(7):737-45.
154. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol*. 1 de septiembre de 2021;74(9):790-9.
155. Prinsen C a. C, Mokkink LB, Bouter LM, Alonso J, Patrick DL, de Vet HCW, et al. COSMIN guideline for systematic reviews of patient-reported outcome measures. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. mayo de 2018;27(5):1147-57.
156. Terwee CB, Mokkink LB, Knol DL, Ostelo RWJG, Bouter LM, de Vet HCW. Rating the methodological quality in systematic reviews of studies on measurement properties: a scoring system for the COSMIN checklist. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. mayo de 2012;21(4):651-7.
157. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, et al. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. mayo de 2010;19(4):539-49.
158. Argimon, J., Jiménez, V. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 3a. ed. Madrid: Elsevier España. 2004. 5a. ed. Madrid: Elsevier España; 2019. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/metodos-de-investigacion-clinica-y-epidemiologica/argimon-pallas/978-84-9113-007-9>
159. Cárdenas S, F S. Coeficientes de confiabilidad de instrumentos escritos en el marco de la teoría clásica de los tests. *Educ Médica Super*. junio de 2008;22(2):0-0.
160. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*. 1 de septiembre de 1951;16(3):297-334.
161. García de Yébenes Prous MJ, Rodríguez Salvanés F, Carmona Ortells L. Validación de cuestionarios. *Reumatol Clínica*. 1 de julio de 2009;5(4):171-7.
162. Tangarife JAL, Arias JAC. Construcción y validación de escalas de medición en salud: revisión de propiedades psicométricas. *Arch Med*. 2015;11(3):1.
163. Carvajal A, Centeno C, Watson R, Martínez M, Rubiales AS. [How is an instrument for measuring health to be validated?]. *An Sist Sanit Navar*. abril de 2011;34(1):63-72.
164. Müller R, Büttner P. A critical discussion of intraclass correlation coefficients. *Stat Med*. 15 de diciembre de 1994;13(23-24):2465-76.
165. Vargha P. A critical discussion of intraclass correlation coefficients. *Stat Med*. 15 de abril de 1997;16(7):821-3.

166. Rojas EM. Referentes conceptuales y metodológicos sobre la noción moderna de validez de instrumentos de medición: implicaciones para el caso de personas con necesidades educativas especiales. *Actual En Psicol.* 2013;27(114):113-28.
167. Batista-Foguet JM, Coenders G, Alonso J. [Confirmatory factor analysis. Its role on the validation of health related questionnaires]. *Med Clin (Barc).* 2004;122 Suppl 1:21-7.
168. Streiner DL, Norman GR, Cairney J. *Health Measurement Scales: A practical guide to their development and use* [Internet]. Health Measurement Scales. Oxford University Press. Disponible en: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199685219.001.0001/med-9780199685219>
169. Ramada-Rodilla JM, Serra-Pujadas C, Delclós-Clanchet GL. [Cross-cultural adaptation and health questionnaires validation: revision and methodological recommendations]. *Salud Publica Mex.* febrero de 2013;55(1):57-66.
170. Alfayate García JM, Sánchez Ríos JP, de Benito Fernández L, Criado Galán F, Gutiérrez Baz M, Perera Sabio M, et al. Revisión de las recomendaciones actuales y protocolos de actuación en prevención del Eficacia de la prevención en pie diabético pie diabético.[58º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vasculard]. *Angiología.* 2012;64 (Esp. Congreso):76-81.
171. Dixit S, Maiya A. Diabetic peripheral neuropathy and its evaluation in a clinical scenario: a review. *J Postgrad Med.* marzo de 2014;60(1):33-40.
172. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes.* febrero de 2017;66(2):241-55.
173. Morey-Vargas OL, Smith SA. BE SMART: strategies for foot care and prevention of foot complications in patients with diabetes. *Prosthet Orthot Int.* febrero de 2015;39(1):48-60.
174. Alexander JA, Hearld LR. Methods and metrics challenges of delivery-system research. *Implement Sci.* 12 de marzo de 2012;7(1):15.
175. Pérez-Panero AJ, Ruiz-Muñoz M, Fernández-Torres R, Formosa C, Gatt A, González-Sánchez M. Diabetic foot disease: a systematic literature review of patient-reported outcome measures. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 9 de junio de 2021;
176. Cuesta-Vargas AI, González-Sánchez M. Ability to discriminate between healthy and low back pain sufferers using ultrasound during maximum lumbar extension. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014; doi: 10.1016/j.apmr.2014.01.023.
177. Driver VR, Fabbi M, Lavery LA, Gibbons G. The costs of diabetic foot: the economic case for the limb salvage team. *J Vasc Surg.* septiembre de 2010;52(3 Suppl):17S-22S.
178. Fernández-Torres R, Ruiz-Muñoz M, Pérez-Panero AJ, García-Romero J, González-Sánchez M. Instruments of Choice for Assessment and Monitoring Diabetic Foot: A Systematic Review. *J Clin Med.* 24 de febrero de 2020;9(2).



179. U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes*. 11 de octubre de 2006;4(1):79.
180. Valderas JM, Alonso J. Patient reported outcome measures: a model-based classification system for research and clinical practice. *Qual Life Res*. 3 de octubre de 2008;17(9):1125.
181. Black N. Patient reported outcome measures could help transform healthcare. *BMJ*. 28 de enero de 2013;346:f167.
182. McKenna SP. Measuring patient-reported outcomes: moving beyond misplaced common sense to hard science. *BMC Med*. 14 de julio de 2011;9:86.
183. Porter I, Gonçalves-Bradley D, Ricci-Cabello I, Gibbons C, Gangannagaripalli J, Fitzpatrick R, et al. Framework and guidance for implementing patient-reported outcomes in clinical practice: evidence, challenges and opportunities. *J Comp Eff Res*. 1 de agosto de 2016;5(5):507-19.
184. Fitzpatrick R, Davey C, Buxton MJ, Jones DR. Evaluating patient-based outcome measures for use in clinical trials. *Health Technol Assess Winch Engl*. 1998;2(14):i-iv, 1-74.
185. Nelson EC, Eftimovska E, Lind C, Hager A, Wasson JH, Lindblad S. Patient reported outcome measures in practice. *BMJ*. 10 de febrero de 2015;350:g7818.
186. Valderas JM, Alonso J, Guyatt GH. Measuring patient-reported outcomes: moving from clinical trials into clinical practice. *Med J Aust*. 21 de julio de 2008;189(2):93-4.
187. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 20 de febrero de 2016;34(6):557-65.
188. Basch E, Deal AM, Dueck AC, Scher HI, Kris MG, Hudis C, et al. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *JAMA*. 11 de julio de 2017;318(2):197-8.
189. Greenhalgh J. The applications of PROs in clinical practice: what are they, do they work, and why? *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. febrero de 2009;18(1):115-23.
190. Valderas JM, Ferrer M, Mendivil J, Garin O, Rajmil L, Herdman M, et al. Development of EMPRO: a tool for the standardized assessment of patient-reported outcome measures. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. agosto de 2008;11(4):700-8.
191. Garratt AM, Ruta DA, Abdalla MI, Buckingham JK, Russell IT. The SF36 health survey questionnaire: an outcome measure suitable for routine use within the NHS? *Br Med J*. 29 de mayo de 1993;306(6890):1440-4.



192. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ*. 15 de junio de 2002;324(7351):1417.
193. Bradley C, Todd C, Gorton T, Symonds E, Martin A, Plowright R. The development of an individualized questionnaire measure of perceived impact of diabetes on quality of life: the ADDQoL. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 1999;8(1-2):79-91.
194. Gibbons GW, Orgill DP, Serena TE, Novoung A, O'Connell JB, Li WW, et al. A prospective, randomized, controlled trial comparing the effects of noncontact, low-frequency ultrasound to standard care in healing venous leg ulcers. *Ostomy Wound Manage*. enero de 2015;61(1):16-29.
195. Arranz P, Remor E, Quintana M, Villar A, Díaz JL, Moreno M, et al. Development of a new disease-specific quality-of-life questionnaire to adults living with haemophilia. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. julio de 2004;10(4):376-82.
196. Cuesta-Vargas AI, Gabel CP, Bennett P. Cross cultural adaptation and validation of a Spanish version of the Lower Limb Functional Index. *Health Qual Life Outcomes*. 2014; May 17;12:75. doi: 10.1186/1477-7525-12-75.
197. Bogner JA, Whiteneck GG, Corrigan JD, Lai JS, Dijkers MP, Heinemann AW. Comparison of Scoring Methods for the Participation Assessment with Recombined Tools – Objective. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011; 92:552.
198. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *BMJ*. 29 de septiembre de 2008;337:a1655.
199. Manterola D C, Urrutia S, Otzen H T. Calidad de Vida Relacionada con Salud: Una Variable Resultado a Considerar en Investigación Clínica. *Int J Morphol*. diciembre de 2013;31(4):1517-23.
200. Gibbons C, Porter I, Gonçalves-Bradley DC, Stoilov S, Ricci-Cabello I, Tsangaris E, et al. Routine provision of feedback from patient-reported outcome measurements to healthcare providers and patients in clinical practice. *Cochrane Database Syst Rev*. 12 de octubre de 2021;10:CD011589.
201. Rand EH, Badger LW, Coggins DR. Toward a resolution of contradictions. Utility of feedback from the GHQ. *General Hospital Psychiatry* 1998;10(3):189-96.
202. German PS, Shapiro S, Skinner EA, Korff MV, Klein LE, Turner RW, et al. Detection and management of mental health problems of older patients by primary care providers. *JAMA* 1987;257(4):489-93.
203. Christensen KS, Toft T, Frosthalm L, Ørnbøl E, Fink P, Olesen F. Screening for common mental disorders: who will benefit? Results from a randomised clinical trial. *Fam Pract*. 1 de agosto de 2005;22(4):428-34.
204. Lewis G, Sharp D, Bartholomew J, Pelosi AJ. Computerized assessment of common mental disorders in primary care: effect on clinical outcome. *Fam Pract*. 1 de enero de 1996;13(2):120-6.
205. Velikova G, Booth L, Smith AB, Brown PM, Lynch P, Brown JM, et al. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-

- being: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(4):714-24.
206. Trowbridge R, Dugan W, Jay SJ, Littrell D, Casebeer LL, Edgerton S, et al. Determining the effectiveness of a clinical practice intervention in improving the control of pain in outpatients with cancer. *Academic Medicine* 1997;72(9):798-800.
  207. Snyder CF, Aaronson NK, Choucair AK, Elliott TE, Greenhalgh J, Halyard MY, et al. Implementing patient-reported outcomes assessment in clinical practice: a review of the options and considerations. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* octubre de 2012;21(8):1305-14.
  208. Roederer M, Marciniak MW, O'Connor SK, Eckel SF. An integrated approach to research and manuscript development. *Am J Health Syst Pharm.* 15 de julio de 2013;70(14):1211-8.
  209. Röhrig B, du Prel JB, Wachtlin D, Blettner M. Types of Study in Medical Research. *Dtsch Arzteblatt Int.* abril de 2009;106(15):262-8.
  210. Ávila JMJ. Tipos de publicaciones científicas. *Orthotips AMOT.* 15 de mayo de 2015;11(2):58-67.
  211. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ.* 27 de febrero de 1999;318(7183):593-6.
  212. Döring, Nicola, and Jürgen Bortz. *Forschungsmethoden und evaluation.* Wiesbaden: Springerverlag (2016). [Internet]. Disponible en: <https://www.oeaw.ac.at/resources/Record/990003083570504498>
  213. Brown S. *Design of studies for medical research* Machin D, Campbell MJ (2005) ISBN 0470 844 957; 286 pages; £29.95; €45.00; \$55.00 Wiley; <http://www.wiley.com/>. *Pharm Stat.* 2006;5(1):76-7.
  214. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL: *Modern Epidemiology. Types of epidemiologic studies.* 3rd Edition. Philadelphia: LIPPINCOTT Williams & Wilkins 2008; 87–99.
  215. Ferreira González I, Urrútia G, Alonso-Coello P. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Rev Esp Cardiol.* 1 de agosto de 2011;64(8):688-96.
  216. Ressing M, Blettner M, Klug SJ. Systematic literature reviews and meta-analyses: part 6 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arzteblatt Int.* julio de 2009;106(27):456-63.
  217. Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, Scheuchenpflug T, Friedenreich C: Vergleich von traditionellen Reviews, Metaanalysen und gepoolten Analysen zur Bewertung von Risikofaktoren. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 1997; 28: 148–66.
  218. Montori VM, Swiontkowski MF, Cook DJ. Methodologic issues in systematic reviews and meta-analyses. *Clin Orthop.* agosto de 2003;(413):43-54.
  219. Institute of Medicine (US) Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines. *Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program* [Internet]. Field MJ, Lohr KN, editores. Washington (DC): National Academies Press (US); 1990. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK235751/>

220. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. Clinical Practice Guidelines We Can Trust [Internet]. Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E, editores. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/>
221. Grupo de trabajo para la actualización del Manual de Elaboración de GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2016. Disponible en: [http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion\\_2/?capitulo](http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion_2/?capitulo). En.
222. Lepántalo, M., Apelqvist, J., Setacci, C., Ricco, J. B., De Donato, G., Becker, F., ... & Diehm, N. (2011). Chapter V: diabetic foot. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 42, S60-S74.
223. Attinger, C. Bowen, G, Edmonds, M, Nicholas, T, y Russell, D. Focus on limb salvage in the diabetic foot. *Wounds International*. diciembre de 2018; Vol 9 Issue 4. Disponible en: <https://www.woundsinternational.com/resources/details/focus-on-limb-salvage-in-the-diabetic-foot>
224. Brem H, Sheehan P, Rosenberg HJ, Schneider JS, Boulton AJM. Evidence-based protocol for diabetic foot ulcers. *Plast Reconstr Surg*. junio de 2006;117(7 Suppl):193S-209S; discussion 210S-211S.
225. J.Primo. Niveles de evidencia y grados de recomendación (I/II). *Enferm Inflammatoria Intest*. 2003;2:1-4.
226. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *Bmj*. 2001;323(7308):334-6.
227. Teage LM. Et al. Assessment and Management of Foot Ulcers for People with Diabetes, Second Edition. [Internet]. Toronto, ON: Registered Nurses' Association of Ontario.; 2013. Disponible en: <http://rnao.ca/bpg/guidelines/assessment-and-management-foot-ulcers-people-diabetes-second-edition>.
228. Astbury, J. et al. Type 1 diabetes in adults National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. (2004) Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg15>.
229. Kennon B. et al. Management of diabetes. A national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2010). Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/index.html>.
230. Diabetic foot problems: prevention and management | Guidance and guidelines | NICE. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng19>
231. Barry P. et al. Diabetic foot problems: Inpatient management of diabetic foot problems. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. (2011) Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg119>.
232. Antón Miguel, M A. et al. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y

Política Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA n.º 2009/10 . Disponible en : [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_513\\_Diabetes\\_1\\_Osteba\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_513_Diabetes_1_Osteba_compl.pdf).

233. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC, International Working Group on Diabetic Foot Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev*. febrero de 2012;28 Suppl 1:225-31.
234. Daza Asurmendi P, Etxeberria Agirre A, Ezkurra Agirre P, Idarreta Mendiola I, Jaio Atela N Cortázar Galarza A. Guía de Práctica clínica sobre diabetes tipo 2. *Guía Salud*; 2008.
235. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Cheng AYY. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Introduction. *Can J Diabetes*. abril de 2013;37 Suppl 1:S1-3.
236. Aron DC. Quality indicators and performance measures in diabetes care. *Curr Diab Rep*. marzo de 2014;14(3):472.
237. Hingorani, A., LaMuraglia, G. M., Henke, P., Meissner, M. H., Loretz, L., Zinszer, K. M., ... & Mills, J. L. (2016). The management of diabetic foot: a clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *Journal of vascular surgery*, 63(2), 3S-21S.
238. Reducing Foot Complications for People with Diabetes | Guidance and guidelines | RNAO. Disponible en : <http://rnao.ca/bpg/guidelines/reducing-foot-complications-people-diabetes>.
239. Ministry Health and Family Welfare of India. Standard treatment guidelines: The diabetic foot: prevention and management in India, 2016. Ministry Health and Family Welfare, India. 2016. [www.nhm.gov.in/nrhm-instate/520-standard-treatment-guidelines.html](http://www.nhm.gov.in/nrhm-instate/520-standard-treatment-guidelines.html).
240. Zakin E, Abrams R, Simpson DM. Diabetic Neuropathy. *Semin Neurol*. octubre de 2019;39(5):560-9.
241. Feng, Yuzhe, Felix J. Schlösser, and Bauer E. Sumpio. «The Semmes Weinstein monofilament examination is a significant predictor of the risk of foot ulceration and amputation in patients with diabetes mellitus.» *Journal of vascular surgery* 53.1 (2011): 220-226.
242. Katon, Jodie G., Gayle E. Reiber, and Karin M. Nelson. «Peripheral Neuropathy Defined by Monofilament Insensitivity and Diabetes Status NHANES 1999–2004.» *Diabetes care* 36.6 1604-1606:(2013).
243. Vargas JLL, Lázaro IA, Moguer JP. Evaluación de la exploración de los pacientes diabéticos y de la educación diabetológica en los centros del Servicio Andaluz de Salud de Malaga (España)/Evaluation of the assessment of diabetic patients and the diabetology education at the Servicio Andalud de Salud in Malaga (Spain). *Rev Int Cienc Podol*. 2012;6(1):51-7.

244. Yetzer EA. Incorporating Foot Care Education into Diabetic Foot Screening. *Rehabil Nurs.* 29(3):80-4.
245. Kaynak G, Birsel O, Güven MF, Oğüt T. An overview of the Charcot foot pathophysiology. *Diabet Foot Ankle.* 2013;4.
246. Varma AK. Charcot neuroarthropathy of the foot and ankle: a review. *J Foot Ankle Surg Off Publ Am Coll Foot Ankle Surg.* diciembre de 2013;52(6):740-9.
247. Madan SS, Pai DR. Charcot neuroarthropathy of the foot and ankle. *Orthop Surg.* mayo de 2013;5(2):86-93.
248. Petrova NL, Edmonds ME. Conservative and Pharmacologic Treatments for the Diabetic Charcot Foot. *Clin Podiatr Med Surg.* enero de 2017;34(1):15-24.
249. Bus SA, Waaijman R, Arts M, de Haart M, Busch-Westbroek T, van Baal J, et al. Effect of Custom-Made Footwear on Foot Ulcer Recurrence in Diabetes. *Diabetes Care.* diciembre de 2013;36(12):4109-16.
250. van Netten JJ, Lazzarini PA, Armstrong DG, Bus SA, Fitridge R, Harding K, et al. Diabetic Foot Australia guideline on footwear for people with diabetes. *J Foot Ankle Res.* 15 de enero de 2018;11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5769299/>
251. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2018;42(Suppl 1):S1-S325.
252. Elraiyah T, Domecq JP, Prutsky G, Tsapas A, Nabhan M, Frykberg RG, et al. A systematic review and meta-analysis of débridement methods for chronic diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg.* febrero de 2016;63(2 Suppl):37S-45S.e1-2.
253. Edwards J, Stapley S. Debridement of diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 20 de enero de 2010;(1):CD003556.
254. Kasiya MM, Mang'anda GD, Heyes S, Kachapila R, Kaduya L, Chilamba J, et al. The challenge of diabetic foot care: Review of the literature and experience at Queen Elizabeth Central Hospital in Blantyre, Malawi. *Malawi Med J J Med Assoc Malawi.* 2017;29(2):218-23.
255. Cruciani M, Lipsky BA, Mengoli C, de Lalla F. Granulocyte-colony stimulating factors as adjunctive therapy for diabetic foot infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 de julio de 2009;(3):CD006810.
256. Cruciani M, Lipsky BA, Mengoli C, de Lalla F. Granulocyte-colony stimulating factors as adjunctive therapy for diabetic foot infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 de agosto de 2013;(8):CD006810.
257. Argoff CE, Backonja MM, Belgrade MJ, Bennett GJ, Clark MR, Cole BE, et al. Consensus guidelines: treatment planning and options. Diabetic peripheral neuropathic pain. *Mayo Clin Proc.* abril de 2006;81(4 Suppl):S12-25.
258. King JB, Schauerhamer MB, Bellows BK. A review of the clinical utility of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1163-75.

259. Iyer S, Tanenberg RJ. Pharmacologic management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother.* septiembre de 2013;14(13):1765-75.
260. Hartmann B, Fottner C, Herrmann K, Limbourg T, Weber MM, Beckh K. Interdisciplinary treatment of diabetic foot wounds in the elderly: Low risk of amputations and mortality and good chance of being mobile with good quality of life. *Diab Vasc Dis Res.* 1 de enero de 2017;14(1):55-8.
261. Wraight PR, Lawrence SM, Campbell DA, Colman PG. Creation of a multidisciplinary, evidence based, clinical guideline for the assessment, investigation and management of acute diabetes related foot complications. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* febrero de 2005;22(2):127-36.
262. Apelqvist J, Ragnarson-Tennvall G, Persson U, Larsson J. Diabetic foot ulcers in a multidisciplinary setting. An economic analysis of primary healing and healing with amputation. *J Intern Med.* mayo de 1994;235(5):463-71.
263. Wang C, Mai L, Yang C, Liu D, Sun K, Song W, et al. Reducing major lower extremity amputations after the introduction of a multidisciplinary team in patient with diabetes foot ulcer. *BMC Endocr Disord [Internet].* 7 de julio de 2016;16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4936325/>
264. Buggy A, Moore Z. The impact of the multidisciplinary team in the management of individuals with diabetic foot ulcers: a systematic review. *J Wound Care.* 2 de junio de 2017;26(6):324-39.
265. Munro N, Felton A, McIntosh C. Is multidisciplinary learning effective among those caring for people with diabetes? *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* octubre de 2002;19(10):799-803.
266. Chin YF, Huang TT. Development and Validation of a Diabetes Foot Self-Care Behavior Scale: *J Nurs Res.* marzo de 2013;21(1):19-25.
267. Bann CM, Fehnel SE, Gagnon DD. Development and Validation of the Diabetic Foot Ulcer Scale???Short Form (DFS-SF): *PharmacoEconomics.* 2003;21(17):1277-90.
268. Abetz L, Sutton M, Brady L, McNulty P, Gagnon DD. The Diabetic Foot Ulcer Scale (DFS): a quality of life instrument for use in clinical trials. *Pract Diabetes Int.* julio de 2002;19(6):167-75.
269. Martin RL, Hutt DM, Wukich DK. Validity of the Foot and Ankle Ability Measure (FAAM) in Diabetes Mellitus. *Foot Ankle Int.* abril de 2009;30(4):297-302.
270. Navarro-Flores E, Morales-Asencio JM, Cervera-Marín JA, Labajos-Manzanares MT, Gijon-Nogueron G. Development, validation and psychometric analysis of the diabetic foot self-care questionnaire of the University of Malaga, Spain (DFSQ-UMA). *J Tissue Viability.* febrero de 2015;24(1):24-34.
271. Kateel R, Augustine AJ, Ullal S, Prabhu S, Bhat R, Adhikari P. Development and validation of health related quality of life questionnaire (Indian scenario) in diabetic foot ulcer patients. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* diciembre de 2017;11:S651-3.
272. Vileikyte L, Gonzalez JS, Leventhal H, Peyrot MF, Rubin RR, Garrow A, et al. Patient Interpretation of Neuropathy (PIN) Questionnaire: An instrument for

assessment of cognitive and emotional factors associated with foot self-care. *Diabetes Care*. 1 de diciembre de 2006;29(12):2617-24.

273. Dhawan V, Spratt KF, Pinzur MS, Baumhauer J, Rudicel S, Saltzman CL. Reliability of AOFAS Diabetic Foot Questionnaire in Charcot Arthropathy: Stability, Internal Consistency, and Measurable Difference. *Foot Ankle Int*. septiembre de 2005;26(9):717-31.
274. Ahn J, Del Core MA, Wukich DK, Liu GT, Lalli T, VanPelt MD, et al. Scoring Mental Health Quality of Life With the SF-36 in Patients With and Without Diabetes Foot Complications. *Int J Low Extrem Wounds*. marzo de 2018;17(1):30-5.
275. Palomo-López P, Losa-Iglesias ME, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, López-López D, Rodríguez-Sanz D, Romero-Morales C, et al. Specific foot health-related quality-of-life impairment in patients with type II versus type I diabetes. *Int Wound J*. febrero de 2019;16(1):47-51.
276. Vileikyte L, Peyrot M, Bundy C, Rubin RR, Leventhal H, Mora P, et al. The development and validation of a neuropathy- and foot ulcer-specific quality of life instrument. *Diabetes Care*. septiembre de 2003;26(9):2549-55.
277. Bergin SM, Brand CA, Colman PG, Campbell DA. A questionnaire for determining prevalence of diabetes related foot disease (Q-DFD): construction and validation. *J Foot Ankle Res*. 25 de noviembre de 2009;2:34.
278. Kontodimopoulos N, Veniou A, Tentolouris N, Niakas D. Validity and reliability of the Greek version of the Diabetic Foot Ulcer Scale - Short Form (DFS-SF). *Horm Athens Greece*. julio de 2016;15(3):394-403.
279. Macioch T, Sobol E, Krakowiecki A, Mrozikiewicz-Rakowska B, Kasprowicz M, Hermanowski T. Health related quality of life in patients with diabetic foot ulceration - translation and Polish adaptation of Diabetic Foot Ulcer Scale short form. *Health Qual Life Outcomes*. 21 de enero de 2017;15(1):15.
280. Hui LF, Yee-Tak Fong D, Yam M, Yuk Ip W. Translation and validation of the chinese diabetic foot ulcer scale - short form. *The Patient*. 1 de abril de 2008;1(2):137-45.
281. Lee YN. Translation and validation of the Korean version of the Diabetic Foot Ulcer Scale-Short Form. *Int Wound J*. marzo de 2019;16 Suppl 1:3-12.
282. Cervera-Garvi P, Ortega-Avila AB, Morales-Asencio JM, Cervera-Marin JA, Martin RR, Gijon-Nogueron G. Cross-cultural adaptation and validation of Spanish version of The Foot and Ankle Ability Measures (FAAM-Sp). *J Foot Ankle Res*. 2017;10:39.
283. Çelik D, Malkoç M, Martin R. Evidence for reliability, validity and responsiveness of Turkish Foot and Ankle Ability Measure (FAAM). *Rheumatol Int*. octubre de 2016;36(10):1469-76.
284. Borloz S, Crevoisier X, Deriaz O, Ballabeni P, Martin RL, Luthi F. Evidence for validity and reliability of a french version of the FAAM. *BMC Musculoskelet Disord*. 8 de febrero de 2011;12(1):40.

285. Uematsu D, Suzuki H, Sasaki S, Nagano Y, Shinozuka N, Sunagawa N, et al. Evidence of Validity for the Japanese Version of the Foot and Ankle Ability Measure. *J Athl Train*. 13 de octubre de 2014;50(1):65-70.
286. González-Sánchez M, Li GZ, Ruiz Muñoz M, Cuesta-Vargas AI. Foot and ankle ability measure to measure functional limitations in patients with foot and ankle disorders: a Chinese cross-cultural adaptation and validation. *Disabil Rehabil*. 2017;39(21):2182-9.
287. Mazaheri M, Salavati M, Negahban H, Sohani SM, Taghizadeh F, Feizi A, et al. Reliability and validity of the Persian version of Foot and Ankle Ability Measure (FAAM) to measure functional limitations in patients with foot and ankle disorders. *Osteoarthritis Cartilage*. 1 de junio de 2010;18(6):755-9.
288. Sartorio, F.; Vercelli, S.; Bravini, E.; Barger, S.; Moroso, M.; Plebani, G.; Ferriero, G. Foot and ankle ability measure: Cross-cultural translation and validation of the Italian version of the ADL module (FAAM-I/ADL). *Med. Lav*. 2014, 105, 357–365.
289. Moreira TS, Magalhães L de C, Silva RD, Martin RL, Resende MA de. Translation, cross-cultural adaptation and validity of the Brazilian version of the Foot and Ankle Ability Measure questionnaire. *Disabil Rehabil*. 2016;38(25):2479-90.
290. Weel H, Zwiers R, Azim D, Sierevelt IN, Haverkamp D, van Dijk CN, et al. Validity and reliability of a Dutch version of the Foot and Ankle Ability Measure. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA*. abril de 2016;24(4):1348-54.
291. Arunakul M, Arunakul P, Suesiritumrong C, Angthong C, Chernchujit B. Validity and Reliability of Thai Version of the Foot and Ankle Ability Measure (FAAM) Subjective Form. *J Med Assoc Thail Chotmai het Thangphaet*. junio de 2015;98(6):561-7.
292. Nauck T, Lohrer H. Translation, cross-cultural adaptation and validation of the German version of the Foot and Ankle Ability Measure for patients with chronic ankle instability. *Br J Sports Med*. 1 de agosto de 2011;45(10):785-90.
293. Garcia-Paya I, Lescure Y, Delacroix S, Gijon-Nogueron G. Cross-cultural Adaptation and Validation of the French Version of the Diabetic Foot Self-care Questionnaire of the University of Malaga. *J Am Podiatr Med Assoc*. septiembre de 2019;109(5):357-66.
294. Kostuj T, Krummenauer F, Schaper K, Stief F, Zettersten K, Baums MH, et al. Analysis of agreement between the German translation of the American Foot and Ankle Society's Ankle and Hindfoot Scale (AOFAS-AHS) and the Foot Function Index in its validated German translation by Naal et al. (FFI-D). *Arch Orthop Trauma Surg*. 1 de septiembre de 2014;134(9):1205-10.
295. Van Lieshout EMM, De Boer AS, Meuffels DE, Den Hoed PT, Van der Vlies CH, Tuinebreijer WE, et al. American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS) Ankle-Hindfoot Score: a study protocol for the translation and validation of the Dutch language version. *BMJ Open*. 27 de 2017;7(2):e012884.
296. Sayyed-Hosseini, S.H.; Hassankhani, G.G.; Bagheri, F.; Alavi, N.; Shojaie, B.; Mousavian, A. Validation of the Persian Version of the American Orthopedic Foot and Ankle Society Score (AOFAS) Questionnaire. *Arch. Bone Jt. Surg*. 2018, 233, 233–239.

297. Analay Akbaba Y, Celik D, Ogut RT. Translation, Cross-Cultural Adaptation, Reliability, and Validity of Turkish Version of the American Orthopaedic Foot and Ankle Society Ankle-Hindfoot Scale. *J Foot Ankle Surg Off Publ Am Coll Foot Ankle Surg.* diciembre de 2016;55(6):1139-42.
298. Rodrigues RC, Masiero D, Mizusaki JM, Imoto AM, Peccin MS, Cohen M, et al. Tradução, adaptação cultural e validação do «American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS) Ankle-Hindfoot Scale». *Acta Ortopédica Bras.* 2008;16(2):107-11.
299. Bagheri Z, Jafari P, Mahmoodi M, Dabbaghmanesh MH. Testing whether patients with diabetes and healthy people perceive the meaning of the items in the Persian version of the SF-36 questionnaire similarly: a differential item functioning analysis. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2017;26(4):835-45.
300. Ferreira AFB, Laurindo IMM, Rodrigues PT, Ferraz MB, Kowalski SC, Tanaka C. Brazilian version of the foot health status questionnaire (FHSQ-BR): cross-cultural adaptation and evaluation of measurement properties. *Clin Sao Paulo Braz.* octubre de 2008;63(5):595-600.
301. Cuesta-Vargas A, Bennett P, Jimenez-Cebrian AM, Labajos-Manzanares MT. The psychometric properties of the Spanish version of the Foot Health Status Questionnaire. *Qual Life Res.* 1 de septiembre de 2013;22(7):1739-43.
302. Victorson D, Cavazos JE, Holmes GL, Reder AT, Wojna V, Nowinski C, et al. Validity of the Neurology Quality-of-Life (Neuro-QoL) measurement system in adult epilepsy. *Epilepsy Behav.* 1 de febrero de 2014;31:77-84.
303. Xie G, Chen L, Yang S, Tao J, Chan CCH, Heinemann AW, et al. Simplified Chinese translation of 13 adult item banks from the Quality of Life in Neurological Disorders (Neuro-QoL). *BMC Health Serv Res.* 30 de octubre de 2018;18(1):825.
304. Xavier AT da F, Foss MC, Marques Junior W, Santos CB dos, Onofre PTBN, Pace AE. Cultural adaptation and validation of the Neuropathy - and Foot Ulcer - Specific Quality of Life instrument (NeuroQoL) for Brazilian Portuguese - Phase 1. *Rev Lat Am Enfermagem.* diciembre de 2011;19:1352-61.
305. Castillo-Tandazo W, Flores-Fortty A, Feraud L, Tettamanti D. Spanish translation, cross-cultural adaptation, and validation of the Questionnaire for Diabetes-Related Foot Disease (Q-DFD). *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:501-8.
306. Campo-Arias A, Oviedo HC. Propiedades Psicométricas de una Escala: la Consistencia Interna. *Rev Salud Pública.* Disponible en: [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0124-00642008000500015&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642008000500015&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
307. Casas Anguita J, Repullo Labrador JR, Donado Campos J. La encuesta como técnica de investigación. Elaboración de cuestionarios y tratamiento estadístico de los datos (I). *Aten Primaria.* 1 de enero de 2003;31(8):527-38.
308. Lim JZM, Ng NSL, Thomas C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers. *J R Soc Med.* marzo de 2017;110(3):104-9.
309. de Oliveira ALM, Moore Z. Treatment of the diabetic foot by offloading: a systematic review. *J Wound Care.* diciembre de 2015;24(12):560, 562-70.

310. Yalla SV, Crews RT, Patel NA, Cheung T, Wu S. Offloading for the Diabetic Foot: Considerations and Implications. *Clin Podiatr Med Surg.* abril de 2020;37(2):371-84.
311. Bus SA. The Role of Pressure Offloading on Diabetic Foot Ulcer Healing and Prevention of Recurrence. *Plast Reconstr Surg.* septiembre de 2016;138(3 Suppl):179S-187S.
312. Armstrong DG, Lavery LA, Wu S, Boulton AJM. Evaluation of removable and irremovable cast walkers in the healing of diabetic foot wounds: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* marzo de 2005;28(3):551-4.
313. Steed DL, Donohoe D, Webster MW, Lindsley L. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. *J Am Coll Surg.* julio de 1996;183(1):61-4.
314. Elraiyah T, Domecq JP, Prutsky G, Tsapas A, Nabhan M, Frykberg RG, et al. A systematic review and meta-analysis of débridement methods for chronic diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg.* febrero de 2016;63(2 Suppl):37S-45S.e1-2.
315. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *The Lancet.* 12 de noviembre de 2005;366(9498):1736-43.
316. Patarroyo MA. Terapia larval en la curación de heridas. *Infectio.* 1 de enero de 2015;19(1):1-2.
317. Ayello EA, Cuddigan JE. Debridement: controlling the necrotic/cellular burden. *Adv Skin Wound Care.* marzo de 2004;17(2):66-75; quiz 76-8.
318. Everett E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers. *Ann N Y Acad Sci.* enero de 2018;1411(1):153-65.
319. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc.* marzo de 2003;11 Suppl 1:S1-28.
320. Han P, Ezquerro R. Diabetic foot wound care algorithms. *J Am Podiatr Med Assoc.* junio de 2002;92(6):336-49.
321. Turner TD. A look at wound dressings. *Health Soc Serv J.* 4 de mayo de 1979;89(4640):529-31.
322. Wu L, Norman G, Dumville JC, O'Meara S, Bell-Syer SEM. Dressings for treating foot ulcers in people with diabetes: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 14 de julio de 2015;(7):CD010471.
323. Wu L, Norman G, Dumville JC, O'Meara S, Bell-Syer SEM. Dressings for treating foot ulcers in people with diabetes: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 14 de julio de 2015;(7):CD010471.
324. Harding KG, Jones V, Price P. Topical treatment: which dressing to choose. *Diabetes Metab Res Rev.* octubre de 2000;16 Suppl 1:S47-50.
325. Thomas DR. Clinical management of diabetic ulcers. *Clin Geriatr Med.* mayo de 2013;29(2):433-41.

326. Hilton JR, Williams DT, Beuker B, Miller DR, Harding KG. Wound dressings in diabetic foot disease. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de agosto de 2004;39 Suppl 2:S100-103.
327. Dumville JC, O'Meara S, Deshpande S, Speak K. Alginate dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 25 de junio de 2013;(6):CD009110.
328. Saco M, Howe N, Nathoo R, Cherpelis B. Comparing the efficacies of alginate, foam, hydrocolloid, hydrofiber, and hydrogel dressings in the management of diabetic foot ulcers and venous leg ulcers: a systematic review and meta-analysis examining how to dress for success. *Dermatol Online J.* 15 de agosto de 2016;22(8):13030/qt7ph5v17z.
329. Dumville JC, O'Meara S, Deshpande S, Speak K. Hydrogel dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 de septiembre de 2011;(9):CD009101.
330. Dumville JC, Soares MO, O'Meara S, Cullum N. Systematic review and mixed treatment comparison: dressings to heal diabetic foot ulcers. *Diabetologia.* julio de 2012;55(7):1902-10.
331. Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S, Speak K. Hydrocolloid dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 6 de agosto de 2013;(8):CD009099.
332. Kateel R, Adhikari P, Augustine AJ, Ullal S. Topical honey for the treatment of diabetic foot ulcer: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract.* agosto de 2016;24:130-3.
333. Selva Olid A, Solà I, Barajas-Nava LA, Gianneo OD, Bonfill Cosp X, Lipsky BA. Systemic antibiotics for treating diabetic foot infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 4 de septiembre de 2015;(9):CD009061.
334. Crouzet J, Lavigne JP, Richard JL, Sotto A, Nîmes University Hospital Working Group on the Diabetic Foot (GP30). Diabetic foot infection: a critical review of recent randomized clinical trials on antibiotic therapy. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* septiembre de 2011;15(9):e601-610.
335. Ghotaslou R, Memar MY, Alizadeh N. Classification, microbiology and treatment of diabetic foot infections. *J Wound Care.* 2 de julio de 2018;27(7):434-41.
336. Cruciani M, Lipsky BA, Mengoli C, de Lalla F. Granulocyte-colony stimulating factors as adjunctive therapy for diabetic foot infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 de agosto de 2013;(8):CD006810.
337. Medical Advisory Secretariat. Negative pressure wound therapy: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2006;6(14):1-38.
338. González-Ruiz, M.; Torres-González, J. I.; Pérez-Granda, M. J.; Leñero-Cirujano, M.; Corpa-García, A.; Jurado-Manso, J.; Gómez-Higuera J. Efectividad de la terapia de presión negativa en la cura de úlceras de pie diabético: revisión sistemática. *Rev Int Cienc Podol.* 2018;12:1-13.
339. Buchberger B, Follmann M, Freyer D, Huppertz H, Ehm A, Wasem J. The evidence for the use of growth factors and active skin substitutes for the treatment of non-

infected diabetic foot ulcers (DFU): a health technology assessment (HTA). *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* septiembre de 2011;119(8):472-9.

340. Alayat MS, El-Sodany AM, Ebid AA, Shousha TM, Abdelgalil AA, Alhasan H, et al. Efficacy of high intensity laser therapy in the management of foot ulcers: a systematic review. *J Phys Ther Sci.* octubre de 2018;30(10):1341-5.
341. Noal SB. Los diferentes tipos de láser y sus aplicaciones en podología. *Rev Int Cienc Podol.* 2016;10(2):62-9.
342. Beckmann KH, Meyer-Hamme G, Schröder S. Low Level Laser Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Critical Survey. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM* [Internet]. 2014 [citado 4 de diciembre de 2019];2014. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3976827/>
343. Carvalho AFM de, Feitosa MCP, Coelho NPM de F, Rebêlo VCN, Castro JG de, Sousa PRG de, et al. Low-level laser therapy and *Calendula officinalis* in repairing diabetic foot ulcers. *Rev Esc Enferm USP.* agosto de 2016;50(4):628-34.
344. Clacraft M. Ultrasound in physiotherapy: how and where it works. *Clinical Physics and Physiological Measurement.* 1981; 2(4): p. 303-305.
345. Valentim da Silva RM, Froes Meyer P, Ranaco Santos B, de Oliveira Félix JL, Ronzio OA. Efectos del ultrasonido de alta potencia en la adiposidad localizada. *Fisioterapia.* 1 de marzo de 2015;37(2):55-9.
346. Lázaro-Martínez JL, Álvaro-Afonso FJ, García-Álvarez Y, Molines-Barroso RJ, García-Morales E, Sevillano-Fernández D. Ultrasound-assisted debridement of neuroischaemic diabetic foot ulcers, clinical and microbiological effects: a case series. *J Wound Care.* 02 de 2018;27(5):278-86.
347. O'Connor T, Moore Z, Patton D, Wilson P, Gillen C, Hughes M, et al. Combined use of modulated ultrasound and electric current stimulation for diabetic foot ulcers: a case series. *J Wound Care.* 02 de 2017;26(11):632-40.
348. Skovlund SE, Lichtenberg T, Hessler D, Ejksjaer N. Can the Routine Use of Patient-Reported Outcome Measures Improve the Delivery of Person-Centered Diabetes Care? A Review of Recent Developments and a Case Study. *Curr Diab Rep.* 16 de agosto de 2019;19(9):84.
349. Marrero DG, Hilliard ME, Maahs DM, McAuliffe-Fogarty AH, Hunter CM. Using patient reported outcomes in diabetes research and practice: Recommendations from a national workshop. *Diabetes Res Clin Pract.* julio de 2019;153:23-9.
350. International Diabetes Federation. Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care. Disponible en: <http://www.idf.org/managing-type2-diabetes>
351. International Diabetes Federation. Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for health care professionals. International Diabetes Federation, 2017.
352. International Diabetes Federation - Home. Global guidelines for type 2 diabetes. 2012 . Disponible en: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/79-global-guideline-for-type-2-diabetes.html>

353. Delamater AM, de Wit M, McDarby V, Malik JA, Hilliard ME, Northam E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Psychological care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. octubre de 2018;19 Suppl 27:237-49.
354. Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M. Psychosocial Care for People With Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. diciembre de 2016;39(12):2126-40.
355. Stetson B, Schlundt D, Rothschild C, Floyd JE, Rogers W, Mokshagundam SP. Development and validation of The Personal Diabetes Questionnaire (PDQ): a measure of diabetes self-care behaviors, perceptions and barriers. *Diabetes Res Clin Pract*. marzo de 2011;91(3):321-32.
356. Ortega-Avila AB, Cervera-Garvi P, Ramos-Petersen L, Chicharro-Luna E, Gijon-Nogueron G. Patient-Reported Outcome Measures for Patients with Diabetes Mellitus Associated with Foot and Ankle Pathologies: A Systematic Review. *J Clin Med*. 27 de enero de 2019;8(2).
357. Lee J, Lee EH, Chae D, Kim CJ. Patient-reported outcome measures for diabetes self-care: A systematic review of measurement properties. *Int J Nurs Stud*. 1 de mayo de 2020;105:103498.
358. Chen YT, Tan YZ, Cheen M, Wee HL. Patient-Reported Outcome Measures in Registry-Based Studies of Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review. *Curr Diab Rep*. 20 de noviembre de 2019;19(11):135.
359. Fernández-Torres R, Ruiz-Muñoz M, Pérez-Panero AJ, García-Romero JC, González-Sánchez M. Clinician Assessment Tools for Patients with Diabetic Foot Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*. 15 de mayo de 2020;9(5).
360. Singh, Randhir, Lalit Kishore, and Navpreet Kaur. «Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions.» *Pharmacological Research* 80 (2014): 21-35.
361. Levin, Marvin E., and Lawrence W. O'Neal. Levin and O'Neal's the diabetic foot. Eds. John H. Bowker, and Michael A. Pfeifer. Elsevier Health Sciences, 2008.
362. Martínez, José Luís Lázaro, F. Javier Aragón Sánchez. Atlas de manejo práctico del pie diabético. 2004. 161 p.
363. García, Arístides. El pie diabético. 2004. 1a ed 1a imp. Elsevier España; 152 p.
364. Sanverdi, S. Eser, F. Bilge Ergen, and Ali Oznur. «Current challenges in imaging of the diabetic foot.» *Diabetic foot & ankle* 3 (2012).
365. Bonilla, E., Planell, E., Hidalgo, S., Lázaro, J. L., Martínez, L., Mosquera, A., ... & Padrós, C. (2011). Guía de protocolos de pie diabético. Consejo General de Colegios Oficiales de Podólogos. 1ra. Edición. Madrid.
366. Asociación Española de Enfermería Vasculare y Heridas. Guía de práctica clínica: Consenso sobre úlceras vasculares y pie diabético. Segunda edición . Sevilla: AEEVH, 2014.



367. Salvo P, Calisi N, Melai B, Dini V, Paoletti C, Lomonaco T, et al. Temperature- and pH-sensitive wearable materials for monitoring foot ulcers. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:949-54.
368. International Diabetes Federation. *Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for health care professionals*. International Diabetes Federation, 2017.
369. Yazdanpanah L, Nasiri M, Adarvishi S. Literature review on the management of diabetic foot ulcer. *World J Diabetes*. 15 de febrero de 2015;6(1):37-53.



# **CAPÍTULO 12.**

## **Anexos.**



## ANEXO 1: The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE II)

<p><i>Tabla 22: The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE II) (187)</i></p>	
<p>Dominio 1. Alcance y propósito</p>	<p>El objetivo u objetivos generales de la directriz son (son) específicamente descrito.</p>
	<p>La(s) pregunta(s) de salud cubierta(s) por la directriz es (son) específicamente descrito.</p>
	<p>Se describe específicamente la población (pacientes, público, etc.) a la que se pretende aplicar la directriz.</p>
<p>Dominio 2. Participación de las partes interesadas</p>	<p>El grupo de desarrollo de directrices incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.</p>
	<p>Se han buscado las opiniones y preferencias de la población objetivo (pacientes, público, etc.).</p>
	<p>El grupo de desarrollo de directrices incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.</p>
<p>Dominio 3. Rigor de desarrollo</p>	<p>Se utilizaron métodos sistemáticos para buscar evidencia.</p>
	<p>Se describen claramente los criterios para seleccionar las pruebas.</p>
	<p>Las fortalezas y limitaciones del cuerpo de evidencia se describen claramente.</p>
	<p>Se describen claramente los métodos para formular las recomendaciones.</p>
	<p>Los beneficios para la salud, los efectos secundarios y los riesgos se han considerado al formular las recomendaciones.</p>
	<p>Existe un vínculo explícito entre las recomendaciones y las pruebas que las respaldan.</p>
	<p>La directriz ha sido revisada externamente por expertos antes de su publicación.</p>
	<p>Se prevé un procedimiento para actualizar la directriz.</p>
<p>Dominio 4. Claridad de la presentación</p>	<p>Las recomendaciones son específicas e inequívocas.</p>
	<p>Las diferentes opciones para el manejo de la condición o problema de salud se presentan claramente.</p>
	<p>Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.</p>

Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe los facilitadores y las barreras para su aplicación.
	La guía proporciona asesoramiento y/o herramientas sobre cómo se pueden poner en práctica las recomendaciones.
	Se han examinado las posibles consecuencias para los recursos de la aplicación de las recomendaciones.
	La guía presenta criterios de monitoreo y/o auditoría.
Dominio 6. Independencia editorial	Las opiniones del organismo financiador no han influido en el contenido de la directriz.
	Se han registrado y abordado los intereses contrapuestos de los miembros del grupo de elaboración de directrices.

## ANEXO 2: PRISMA 2020 Checklis

Tabla 23: PRISMA 2020 Checklist (150,154)

Sección y tema	Item	Item de la lista de control	Localización del ítem
<b>TÍTULO</b>			
Título	1	Identificar el informe como una revisión sistemática.	
<b>RESUMEN</b>			
Resumen	2	Véase la lista de comprobación para resúmenes de PRISMA 2020	
<b>INTRODUCCIÓN</b>			
Racionalidad	3	Describa la justificación de la racionalidad en el contexto de los conocimientos existentes.	
Objetivos	4	Indique explícitamente el/los objetivo/s o la/s cuestión/es que aborda la revisión.	
<b>MÉTODOS</b>			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para las síntesis.	
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otras fuentes buscadas o consultadas para identificar los estudios. Especifique la fecha de la última búsqueda o consulta de cada fuente.	
Estrategia de búsqueda	7	Presentar las estrategias de búsqueda completas para todas las bases de datos, registros y sitios web, incluidos los filtros y límites utilizados.	
Proceso de selección	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos revisores examinaron cada registro y cada informe obtenido, si trabajaron de forma independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Proceso de recogida de datos	9	Especifique los métodos utilizados para recopilar los datos de los informes, incluyendo cuántos revisores recopilaron los datos de cada informe, si trabajaron de forma independiente, cualquier proceso para obtener o confirmar los datos de los investigadores del estudio y, si procede, detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Datos	10a	Enumerar y definir todos los resultados para los que se buscaban datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio de resultado en cada estudio (por ejemplo, para todas las medidas, puntos temporales, análisis) y, en caso contrario, los métodos utilizados para decidir qué resultados recoger.	
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa las suposiciones realizadas sobre cualquier información que falte o sea poco clara.	
Evaluación del riesgo de sesgo del estudio	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos, incluyendo detalles de la(s) herramienta(s) utilizada(s), cuántos revisores evaluaron cada estudio y si trabajaron de forma independiente y, si procede, detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	

Medidas de efecto	12	Especifique para cada resultado la(s) medida(s) del efecto (por ejemplo, cociente de riesgos, diferencia de medias) utilizada(s) en la síntesis o presentación de los resultados.	
Métodos de síntesis	13a	Describa los procesos utilizados para decidir qué estudios eran adecuados para cada síntesis (por ejemplo, la tabulación de las características de la intervención del estudio y la comparación con los grupos previstos para cada síntesis (punto 5)).	
	13b	Describa los métodos necesarios para preparar los datos para su presentación o síntesis, como el tratamiento de las estadísticas de resumen que faltan o las conversiones de datos.	
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o mostrar visualmente los resultados de los estudios individuales y las síntesis.	
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique su elección. Si se realizó un meta-análisis, describa el modelo o modelos, el método o métodos para identificar la presencia y el grado de heterogeneidad estadística, y el paquete de software utilizado.	
	13e	Describa cualquier método utilizado para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	
	13f	Describa los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la solidez de los resultados sintetizados.	
Evaluación del sesgo de la información	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a los resultados que faltan en una síntesis (derivados de los sesgos de información).	
Evaluación de la confianza	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o la confianza) en el conjunto de pruebas de un resultado.	
<b>RESULTADOS</b>			
Selección de estudios	16a	Describa los resultados del proceso de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, preferiblemente utilizando un diagrama de flujo.	
	16b	Cite los estudios que parecen cumplir los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué lo fueron.	
Características del estudio	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	
Riesgo de sesgo en los estudios	18	Presentar evaluaciones del riesgo de sesgo para cada estudio incluido.	
Resultados de los estudios individuales	19	Para todos los resultados, presente, para cada estudio (a) estadísticas de resumen para cada grupo (cuando sea apropiado) y (b) una estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de confianza/creíble), preferiblemente utilizando tablas o gráficos estructurados.	
Resultados de las síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios participantes.	
	20b	Presentar los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se realizó un meta-análisis, presente para cada uno la estimación resumida y su precisión (por ejemplo, intervalo de confianza/credibilidad) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describir la dirección del efecto.	
	20c	Presentar los resultados de todas las investigaciones de las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	

	20d	Presentar los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la solidez de los resultados sintetizados.	
Sesgos de información	21	Presentar las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a los resultados que faltan (derivados de los sesgos de información) para cada síntesis evaluada.	
Certeza de las pruebas	22	Presentar evaluaciones de certeza (o confianza) en el cuerpo de evidencia para cada resultado evaluado.	
<b>DISCUSIÓN</b>			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas.	
	23b	Discutir las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	
	23c	Discuta las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	
	23d	Discutir las implicaciones de los resultados para la práctica, política e investigación futura.	
<b>OTRAS INFORMACIONES</b>			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información de registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o indique que la revisión no fue registrada.	
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo de revisión, o declare que no se ha preparado un protocolo.	
	24c	Describa y explique cualquier modificación de la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	
Soporte	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión, y el papel de los patrocinadores en la revisión.	
Intereses contrapuestos	26	Declarar cualquier interés competitivo de los autores de la revisión.	
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Informar de qué elementos están disponibles públicamente y dónde pueden encontrarse: plantillas de recogida de datos; datos extraídos de los estudios incluidos; datos utilizados para todos los análisis; código analítico; cualquier otro material utilizado en la revisión.	



# ANEXO 3: Portada artículo “Prevention, assessment, diagnosis and management of diabetic foot based on clinical practice guidelines: A systematic review”

DOI: 10.1097/MD.00000000000016877 Factor Impacto: 1.817 (2021) / Cuartil: Q2

Systematic Review and Meta-Analysis

Medicine®

OPEN

## Prevention, assessment, diagnosis and management of diabetic foot based on clinical practice guidelines

### A systematic review

Alberto J. Pérez-Panero, MSc<sup>a</sup>, María Ruiz-Muñoz, PhD<sup>a,\*</sup>, Antonio I. Cuesta-Vargas, PhD<sup>b</sup>, Manuel González-Sánchez, PhD<sup>b</sup>

#### Abstract

**Aim:** Diabetic foot complications are the main reason for hospitalization and amputation in people with diabetes and have a prevalence of up to 25%. Clinical practice guidelines are recommendations based on evidence with the aim of improving health care. The main aim of this study was to carry out a systematic review of the levels of the evaluation and treatment strategies that appear in the clinical practice guidelines focus on diabetic foot or diabetes with diabetic foot section. Another objective of this study was to perform an analysis of the levels of evidence in support of the recommendations made by the selected clinical practice guidelines.

**Methods:** A systematic review according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) and a quality assessment by the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE II) were performed. The databases checked were “NICE”, “Cinahl”, “Health Guide”, “RNAO”, “Sign”, “PubMed”, “Scopus” and “NCG”. The search terms included were “diabetic foot”, “guideline(s)”, “practice guideline(s)” and “diabetes.”

**Results:** Twelve articles were selected after checked inclusion criteria and quality assessment. A summary and classification of the recommendations was completed.

**Conclusions:** The heterogeneity of levels of evidence and grades of recommendation of the CPGs included regarding the management, approach and treatment of DF makes it difficult to interpret and assume them in clinical practice in order to select the most correct procedures. Despite this and according to the detailed study of the guidelines included in this work, it can be concluded that the highly recommendable interventions for DF management are debridement (very high level of evidence and strongly recommended), foot evaluation (moderate level of evidence and fairly recommended) and therapeutic footwear (moderate level of evidence and fairly recommended).

**Abbreviations:** AGREE II = Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, Cinahl = Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, CPGs = Clinical practice guidelines, DF = Diabetic foot, NCG = National Guideline Centre, NICE = National Institute for Health and Care Excellence, PRISMA = Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses, RNAO = Registered Nurses' Association of Ontario.

**Keywords:** diabetes, diabetes complications, evidence, guideline, review

#### 1. Introduction

Diabetes is a pathology that affects millions of people worldwide and the global prevalence has increased rapidly in the last thirty

years,<sup>[1]</sup> and the trend is expected to continue increasing in the future from the current 5.1% to 7.7% in 2030.<sup>[2]</sup>

Diabetic neuropathy is a heterogeneous group of complex pathophysiological disorders, which affects both somatic and autonomic components of the nervous system.<sup>[1]</sup> Diabetic foot (DF), one of the clinical manifestations of diabetic neuropathy, is defined as structural or functional alterations of the foot, such as ulceration, infection and/or gangrene, associated with diabetic neuropathy and different degrees of peripheral vascular disease, as a result of the interaction of different factors induced by maintained hyperglycaemia and previous traumatic causes, although the foot does not present lesions.<sup>[3]</sup> DF is described by a decrease in pain and temperature sensation first and later by a decrease in vibratory sensitivity and superficial touch.<sup>[3]</sup> As a result, DF patients may not be able to feel painful mechanical, chemical or thermal stimuli in normal situations.<sup>[3,4]</sup> These pathological processes lead to the development of complications, such as DF ulcer, Charcot osteoarthropathy and subsequently ulceration and amputation as the most complicated evolutions.<sup>[5]</sup> DF complications have a prevalence of up to 25% and are the main reason for hospitalization and amputation in people with

Editor: Daryle Wane.

The authors have no conflicts of interest to disclose.

<sup>a</sup> Department of Nursing and Podiatry, <sup>b</sup> Department of Physiotherapy, University of Málaga, Arquitecto Francisco Peñalosa, s/n. Ampliación campus de Teatinos 29071, Málaga, Spain.

\* Correspondence: María Ruiz-Muñoz, Arquitecto Francisco Peñalosa, s/n. Ampliación campus de Teatinos 29071, office 2.14, Málaga, Spain (e-mail: marumu@uma.es).

Copyright © 2019 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially without permission from the journal.

Medicine (2019) 98:35(e16877)

Received: 23 April 2019 / Received in final form: 26 July 2019 / Accepted: 25 July 2019

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000016877>

1

# ANEXO 4: Portada artículo “Instruments of Choise for Assessments and Monitoring Diabetic Foot: A systematic Review”

DOI: [10.1007/s11136-021-02892-4](https://doi.org/10.1007/s11136-021-02892-4) Factor Impacto: 3.440 (2021) / Cuartil: Q2

Quality of Life Research  
<https://doi.org/10.1007/s11136-021-02892-4>

REVIEW



## Diabetic foot disease: a systematic literature review of patient-reported outcome measures

Alberto J. Pérez-Panero<sup>1</sup> · María Ruiz-Muñoz<sup>1</sup> · Raúl Fernández-Torres<sup>1</sup> · Cynthia Formosa<sup>2</sup> · Alfred Gatt<sup>2</sup> · Manuel González-Sánchez<sup>3</sup>

Accepted: 22 May 2021  
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2021

### Abstract

**Purpose** Diabetic foot disease is one of the most serious and expensive complications of diabetes. Patient-reported outcome measures (PROMs) analyse patients' perception of their disability, functionality and health. The goal of this work was to conduct a systematic review regarding the specific PROMs related to the evaluation of diabetic foot disease and to extract and analyse the values of their measurement properties.

**Methods** Electronic databases included were PubMed, CINAHL, Scopus, PEDro, Cochrane, SciELO and EMBASE. The search terms used were foot, diabet\*, diabetic foot, questionnaire, patient-reported outcome, self-care, valid\*, reliabil\*. Studies whose did not satisfy the Critical Appraisals Skills Programme (CASP) Diagnostic Study Checklist were excluded. The measurement properties extracted were: Internal Consistency, Test-retest, Inter-rater and Intra-rater, Standard Error of Measurement, Minimum Detectable Measurement Difference, Content Validity, Construct Validity, Criterion Validity and Responsiveness.

**Results** The PROMs selected for this review were 12 questionnaires. The Diabetic foot self-care questionnaire (DFSQ-UMA) and the Questionnaire for Diabetes Related Foot Disease (Q-DFD) were the PROMs that showed the highest number of completed measurement properties.

**Conclusion** According to the results, it is relevant to create specific questionnaires for the evaluation of diabetic foot disease. It seems appropriate to use both DFSQ-UMA and Q-DFD when assessing patients with diabetic foot disease.

**Keywords** Diabetes · Diabetes complications · Questionnaire · Evidence · Review

### Introduction

Diabetes is one of the most common metabolic conditions, with a worldwide prevalence that is increasing dramatically [1], from the current 5.1% to 7.7% by 2030[2], to affect 642 million people in 2040[3]. It is estimated that between 2010

and 2030 diabetes will increase in adults by 69% in developing countries and by 20% in developed countries [4].

Diabetic foot disease is one of the most severe chronic complications of diabetes, affecting 25% of patients with diabetes at least once in their lifetime [3, 5]. In fact, diabetic foot disease is one of the most serious and expensive complications of diabetes[6]. Between 20 and 40% of the resources used in diabetes are used for problems related to the feet [7], and diabetic foot disease is also the main cause of hospitalisation and amputation in people living with diabetes [8]. Risk factors associated with diabetic foot disease include neuropathy (86% of cases), peripheral arterial disease (49% of cases), foot deformities and trauma [3].

To prevent diabetic foot complications, the best strategy is adequate control of blood glucose, periodic evaluations and maintenance of optimal foot care based on prevention, and education, including a multidisciplinary team that addresses the condition in an integral way [9].

✉ María Ruiz-Muñoz  
marumu@uma.es

<sup>1</sup> Department of Nursing and Podiatry, University of Málaga, Arquitecto Francisco Peñalosa, s/n. Ampliación campus de Teatinos, 29071 Málaga, Spain

<sup>2</sup> Podiatry Department, Faculty of Health Sciences, Block A, Level 1, Mater Dei Hospital, University of Malta, Msida MSD 2090, Malta

<sup>3</sup> Department of Physiotherapy, University of Málaga, Arquitecto Francisco Peñalosa, s/n. Ampliación campus de Teatinos, 29071 Málaga, Spain

Published online: 09 June 2021

Springer