



RAÚL FERNÁNDEZ TORRES

TESIS DOCTORAL

**“INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN EN POBLACIÓN
CON ENFERMEDAD DE PIE DIABÉTICO”**

Programa de Doctorado de Psicología

Facultad de Psicología y Logopedia (Universidad de Málaga)

2023

DIRECTORES:


DRA. MARÍA RUIZ MUÑOZ

DR. MANUEL GONZÁLEZ SÁNCHEZ



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Raúl Fernández Torres

 <https://orcid.org/0000-0002-9283-586X>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



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

<http://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



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

D./Dña RAÚL FERNÁNDEZ TORRES

Estudiante del programa de doctorado EN PSICOLOGÍA de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN EN POBLACIÓN CON ENFERMEDAD DE PIE DIABÉTICO

Realizada bajo la tutorización de D. JERÓNIMO CARMELO GARCÍA ROMERO y dirección de DÑA. MARÍA RUÍZ MUÑOZ Y D. 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 14 de MARZO de 2023

Fdo.: RAÚL FERNÁNDEZ TORRES Doctorando/a	Fdo.: JERÓNIMO GARCÍA ROMERO Tutor/a
Fdo.: MARÍA RUIZ MUÑOZ; MANUEL GONZÁLEZ SÁNCHEZ Directores de tesis	



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



FACULTAD DE
PSICOLOGÍA Y LOGOPEDIA
Universidad de Málaga

Programa de Doctorado en Psicología

D. MANUEL GONZÁLEZ SÁNCHEZ profesor Titular del Departamento de Fisioterapia de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Málaga certifica que D. RAÚL FERNÁNDEZ TORRES ha efectuado bajo su dirección la tesis doctoral titulada INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN EN POBLACIÓN CON ENFERMEDAD DE PIE DIABÉTICO.

La investigación responde a los requisitos de una Tesis Doctoral y la metodología adoptada es apropiada a los fines de investigación. Por tanto, entiende que reúne los requisitos para optar al Grado de Doctor según la legislación vigente y, en consecuencia, autoriza su depósito y posterior presentación y defensa ante el tribunal designado para tal fin.

En MÁLAGA a 14 de MARZO de 2023

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



EFQM **AENOR**



Bulevar Louis Pasteur, 25
Campus de Teatinos. 29071. Málaga
952132406/07/08
psicologia@uma.es



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



FACULTAD DE
PSICOLOGÍA Y LOGOPEDIA
Universidad de Málaga

Programa de Doctorado en Psicología

Dña. MARÍA RUÍZ MUÑOZ, profesora Titular del Departamento de Enfermería y Podología de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Málaga certifica que D. RAÚL FERNÁNDEZ TORRES ha efectuado bajo su dirección la tesis doctoral titulada INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN EN POBLACIÓN CON ENFERMEDAD DE PIE DIABÉTICO.

La investigación responde a los requisitos de una Tesis Doctoral y la metodología adoptada es apropiada a los fines de investigación. Por tanto, entiende que reúne los requisitos para optar al Grado de Doctor según la legislación vigente y, en consecuencia, autoriza su depósito y posterior presentación y defensa ante el tribunal designado para tal fin.

En MÁLAGA a 14 de MARZO del 2023

Fdo.



EFQM

AENOR



Bulevar Louis Pasteur, 25
Campus de Teatinos. 29071. Málaga
952132406/07/08
psicologia@uma.es



D. JERÓNIMO CARMELO GARCÍA ROMERO, Profesor Titular del Departamento de Fisiología Humana, Histología Humana, Anatomía Patológica y Educación Física y Deportiva de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, certifica que D. Raúl Fernández Torres ha efectuado bajo su tutorización la tesis doctoral titulada “Instrumentos de Evaluación en Población con Enfermedad de pie Diabético”.

La investigación responde a los requisitos de una Tesis Doctoral y la metodología adoptada es apropiada a los fines de investigación. Por tanto, entiende que reúne los requisitos para optar al Grado de Doctor según la legislación vigente y, en consecuencia, autoriza su depósito y posterior presentación y defensa ante el tribunal designado para tal fin.

En Málaga a 14 de MARZO del 2023

Fdo. Jerónimo Carmelo García Romero





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



FACULTAD DE
PSICOLOGÍA Y LOGOPEDIA
Universidad de Málaga

Programa de Doctorado en Psicología

ACEPTACIÓN DE LOS COAUTORES SOBRE LA PRESENTACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL EN FORMATO MONOGRÁFICO

El Dr. JERÓNIMO CARMELO GARCÍA ROMERO profesor Titular del Departamento de Fisiología Humana, Histología Humana, Anatomía Patológica y Educación Física y Deportiva de la Universidad de Málaga; la Dra. MARÍA RUÍZ MUÑOZ profesora Titular del Departamento de Enfermería y Podología de la Universidad de Málaga; el Dr. MANUEL GONZÁLEZ SÁNCHEZ profesor Titular del Departamento de Fisioterapia de la Universidad de Málaga como coautores/as de los artículos que se presentan en la Tesis Doctoral titulada “INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN EN POBLACIÓN CON ENFERMEDAD DE PIE DIABÉTICO” presentada por D. RAÚL FERNÁNDEZ TORRES aceptan que las siguientes publicaciones formen parte de la citada Tesis y expresan su renuncia a presentar dichos trabajos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Málaga o en cualquier otra universidad.

También D. ALBERTO JOSÉ PÉREZ PANERO (como coautor no doctor) expresa su renuncia para que surtan los mismos efectos.

- Instruments of Choice for Assessment and Monitoring Diabetic Foot: A Systematic Review.
- Clinician Assessment Tools for Patients with Diabetic Foot Disease: A Systematic Review.

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



EFQM AENOR



Bulevar Louis Pasteur, 25
Campus de Teatinos. 29071. Málaga
952132406/07/08
psicologia@uma.es

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto nació de la pasión por mi profesión -la podología- y del convencimiento de que podía aportarle “algo” por diminuto que fuera; la forma más noble de hacerlo: la investigación. A ella me aficioné en 2017 gracias al gran entorno del Máster de Investigación en A. Física y Deporte; de todas las personas involucradas, el Dr. Jerónimo García -tutor de este trabajo- fue una suerte de inspiración, demostrándome con su talento y su sentido del humor lo bonito que podía ser este camino a la vez que desafiante.

No podría haber dado un solo paso sin la oportunidad que me dio la Dra. María Ruíz; al margen de sus conocimientos en la materia y su imprescindible ayuda en todo, ha sumado muchos aspectos personales e ideas sin los que habría perdido la motivación y confianza en mí mismo.

El Dr. Manuel González, colmado de virtudes personales, ha sido impecable en sus indicaciones, profesional infatigable y comprometido con este trabajo como si fuera el único que tuviera. Me llevo más que dos directores de tesis doctoral de estos 4 años. Infinitas gracias a ambos.

Agradezco a los Dres. Cynthia Formosa y Alfred Gatt y especialmente a los trabajadores del Centro de Salud de Birkirkara por abrirme las puertas de su Universidad, ayudarme a conseguir gran parte de este trabajo y a vivir una gran experiencia en su país.

Agradezco a mis padres, Salvador y Rosa, por educarme en la sencillez, transmitirme su filosofía del esfuerzo y por poner toda su confianza y apoyo en mis decisiones. Os lo debo todo.

A Cristina, por ser mucho más que mi hermana: mi ejemplo a seguir; a Santiago, por ser un hermano y al resto de mis familiares por crear un ambiente alentador y de apoyo constante.

A mi grupo de amigos de siempre, por hacerme sentir querido y evadirme puntualmente de mis responsabilidades de esa manera tan espontánea que ellos conocen.

A Beatriz, cuya mano no he soltado durante este duro camino y que ha aguantado con entereza todos los “me voy a poner un rato” a horas intempestivas; sin duda, mi fuente diaria de energía. Gracias por el cariño y la paciencia, este logro también es tuyo.

Dedicado a Sofía y Óliver

ÍNDICE

1. MARCO TEÓRICO	1
1.1. DE LA DIABETES MELLITUS AL PIE DIABÉTICO.....	2
1.1.1. DIABETES MELLITUS	2
1.1.2. NEUROPATÍA DIABÉTICA	2
1.1.3. ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA	6
1.2. PIE DIABÉTICO.....	8
1.3. ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO.....	8
1.3.1. COMPLICACIONES DE LAS ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO	11
1.3.1.1. INFECCIÓN	11
1.3.1.2. OSTEOMIELITIS	12
1.3.1.3. PIE DE CHARCOT	13
1.3.1.4. AMPUTACIÓN.....	15
1.3.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO.....	17
1.3.3. COSTES DE LAS ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO	18
1.4. DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN	19
1.4.1. INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN.....	20
1.5. PROPIEDADES PSICOMÉTRICAS DE LOS INSTRUMENTOS	22
1.5.1. CLASIFICACIÓN DE LAS PROPIEDADES PSICOMÉTRICAS	23
1.5.1.1. VALIDEZ.....	23
1.5.1.2. FIABILIDAD	25
1.6. APLICACIÓN DE LOS INSTRUMENTOS.....	28
1.6.1. CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS INSTRUMENTOS.....	28
1.6.2. PARÁMETROS ESTADÍSTICOS PARA EL DIAGNÓSTICO Y EPIDEMIOLOGÍA	28
1.7. APLICACIÓN PARA LA PREVENCIÓN	31

1.8.	EXPOSICIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	33
1.9.	BASES PARA LA REALIZACIÓN DE UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA	36
1.10.	PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	38
2.	OBJETIVOS.....	39
2.1.	SOBRE LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN N°1	40
2.2.	SOBRE LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN N°2	40
2.3.	SOBRE LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN N°3	40
3.	ANÁLISIS PSICOMÉTRICO DE LOS INSTRUMENTOS OCOM Y EXPLORACIÓN DE VARIABLES DE RESULTADO.....	43
3.1.	METODOLOGÍA.....	44
3.1.1.	PRIMER CRIBADO	44
3.1.2.	SEGUNDO CRIBADO	45
3.1.3.	TERCER CRIBADO.....	46
3.1.4.	CREACIÓN DE TABLAS.....	47
3.1.5.	ANÁLISIS INDIVIDUAL DE VARIABLES E INSTRUMENTOS OCOM	47
3.2.	RESULTADOS	48
3.3.	DISCUSIÓN	58
3.3.1.	INSTRUMENTOS PARA LA MEDICIÓN DE VARIABLES EN ENFERMEDAD DE PIE DIABÉTICO.....	58
3.3.2.	VARIABLES Y OCOM PARA LA EVALUACIÓN DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA.....	59
3.3.3.	VARIABLES Y OCOM PARA LA EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA.....	64

3.3.4.	VARIABLES Y OCOM PARA LA EVALUACIÓN DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO.....	68
3.4.	RECOMENDACIONES	71
3.5.	LIMITACIONES	71
3.6.	CONCLUSIONES	71
4.	ANÁLISIS PSICOMÉTRICO DE LOS INSTRUMENTOS CLINRO Y EXPLORACIÓN DE VARIABLES DE RESULTADO.....	73
4.1.	METODOLOGÍA.....	74
4.1.1.	CREACIÓN DE TABLAS.....	75
4.1.2.	ANÁLISIS INDIVIDUAL DE VARIABLES E INSTRUMENTOS CLINRO	76
4.2.	RESULTADOS	77
4.3.	DISCUSIÓN	89
4.3.1.	VARIABLES E INSTRUMENTOS CLINRO NO RELACIONADAS CON LAS ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO.....	89
4.3.2.	VARIABLES E INSTRUMENTOS CLINRO RELACIONADAS CON LAS ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO	91
4.4.	RECOMENDACIONES	93
4.5.	LIMITACIONES	93
4.6.	CONCLUSIONES	94
5.	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GENERALES	95
5.1.	SOBRE EL ESTADO ACTUAL DE LOS INSTRUMENTOS OCOM Y CLINRO EN LA ENFERMEDAD DE PIE DIABÉTICO.....	96
5.2.	SOBRE LA ADAPTACIÓN TRANSCULTURAL DEL DFSQ-UMA Y LA CREACIÓN DE UN INSTRUMENTO PROM	98

5.3. LIMITACIONES Y PROSPECTIVA	100
5.4. CONCLUSIONS.....	102
6. ABSTRACT	107
7. ANEXOS.....	148
7.1. CUESTIONARIO DFSQ-UMA EN CASTELLANO	149
7.2. CUESTIONARIO DFSQ-UMA TRADUCIDO AL INGLÉS	150

TABLAS

Tabla 1: Niveles de amputación acorde las guías de la IWGDF	16
Tabla 2: Fundamentos y estructura de una tabla de contingencias para el cálculo de la sensibilidad y la especificidad de los instrumentos de medición..	29
Tabla 3: Variables relacionadas con la neuropatía diabética y las medidas de resultado clínico objetivo (OCOM) validadas para su evaluación.....	52
Tabla 4: Variables relacionadas con PAD y los OCOM validados para su evaluación.	55
Tabla 5: Variables relacionadas con las características de la UPD y los OCOM validados para su evaluación	56
Tabla 6: Interpretación del ITB según los valores obtenidos de la fórmula. Adaptado de la web de la Universidad de Stanford (EEUU).....	65
Tabla 7: Descripción de los instrumentos ClinRO en lo que respecta a las instrucciones de su utilización.	79
Tabla 8: Variables no relacionadas con la UPD y los instrumentos ClinRO validados para su medición.....	84
Tabla 9: Variables relacionadas con la UPD y los instrumentos ClinRO validados para su medición.....	86
Tabla 10: Escalas ClinRO validadas para la medición de variables en pie diabético acorde a las guías de COSMIN.....	88
Tabla 11: Dimensiones e ítems del ClinRO mTCNS y métodos de puntuación.....	90
Tabla 12: Escala PEDIS.	92

FIGURAS

Figura 1: Patrones de lesión del sistema nervioso en pacientes con DM.....	3
Figura 2: Fisiopatología de la neuropatía diabética.	4
Figura 3: Esquema simplificado de la conexión fisiopatológica de la DM y la aterosclerosis en la EAP.	7
Figura 4: Zonas del pie con mayor riesgo de ulceración.....	9
Figura 5: Esquema de la patogénesis de la osteomielitis.	13
Figura 6: Deformidad "en mecedora" en la última etapa del pie de Charcot.....	14
Figura 7: Mortalidad a 5 años de las complicaciones de la EPD en comparación con diferentes tipos de cáncer.	15
Figura 8: Taxonomía de las propiedades de medición de los instrumentos de tipo PROM acorde las directrices de COSMIN.....	27
Figura 9: Ejemplo de una curva ROC que muestra 3 niveles hipotéticos.....	31
Figura 10: Metodología propuesta por PRISMA para la realización de revisiones sistemáticas y metaanálisis.	37
Figura 11: Flujograma en el que se detallan los resultados de la revisión bibliográfica mediante el esquema propuesto por PRISMA.....	49
Figura 12: Test Neuropad®.....	60
Figura 13: Aspecto visual de Nervecheck®.....	61
Figura 14: Presentación típica del instrumento Sudoscan®.....	62
Figura 15: Método de aplicación del test del monofilamento de 10g (o de Semmes Weinstein).....	63
Figura 16: Monitor Novamatrix 800® para la medición de la TcPO2 con tres electrodos de tipo Clark.....	65

Figura 17: Presentación típica del instrumento OMRON BP-203RPEIII®.....	67
Figura 18: Realización de la prueba probe-to-bone en una UPD.....	68
Figura 19: Sistema 3DWAM® para la medición de las variables dimensionales de las UPD	70



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1. MARCO TEÓRICO

1.1. DE LA DIABETES MELLITUS AL PIE DIABÉTICO

1.1.1. DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus (DM), comúnmente denominada *diabetes*, es una enfermedad metabólica crónica. Se caracteriza principalmente por la hiperglucemia (niveles de glucosa en sangre elevados) generada por la insuficiencia o la inexistencia de la secreción de la hormona pancreática insulina, o bien por la resistencia a dicha hormona de sus receptores celulares. En el primer caso se trataría de DM de tipo 1 (DM1), en el segundo, de DM de tipo 2 (DM2) (Moini, 2019).

En 2019, 463 millones de habitantes a nivel global vivían con DM, y aproximadamente el 50% de ellos desconocía este hecho. De todos ellos, el 80% pertenece a países con ingresos económicos bajos, quedando reflejado en este dato que la diabetes es una patología enmarcada en cierto contexto socio-económico (Islam, 2021). En España, las estadísticas analizadas en 2020 revelan que la incidencia de la DM2 es de 11,6 casos/1000 personas-año, es decir, cada año son diagnosticados aproximadamente 386.000 nuevos casos de DM en población adulta. La prevalencia es del 13,8% de la población total adulta (Rojo-Martínez et al., 2020)

La DM está asociada a una serie de complicaciones cuando su control no es adecuado o se ha infradiagnosticado. Las complicaciones agudas principales son la cetoacidosis, el estado hiperosmolar y el coma diabético. Las complicaciones crónicas provocan consecuencias con alta mortalidad a largo plazo; las más destacadas son: nefropatía, retinopatía, neuropatía y enfermedad vascular (Forbes & Cooper, 2013; Loewen & Haas, 1991). A continuación, se desarrollarán las dos complicaciones que irán adquiriendo mayor relevancia conforme se desarrolle el presente trabajo de investigación: la neuropatía diabética y la enfermedad vascular.

1.1.2. NEUROPATÍA DIABÉTICA

La neuropatía diabética es la complicación más común y con mayores problemas de tratamiento entre los pacientes con DM. Esta complicación es causada por un daño difuso o focal del sistema nervioso y ocurren en la mitad de la población con DM (Callaghan et al., 2015). La forma más común de neuropatía diabética es la polineuropatía simétrica distal, que se manifiesta con una distribución en “calcetín y guante” (predomina la

afectación de manos y extremidades inferiores), aunque existen otros patrones de afectación secundarios menos frecuentes (ver Figura 1)(Peltier et al., 2014). De ahora en adelante a esta se le denominará “neuropatía diabética” dado su impacto y frecuencia.

El signo más característico de la neuropatía diabética es la pérdida de sensibilidad táctil, térmica y dolorosa y el deterioro de la función neuromuscular (Yagihashi et al., 2011). Este último rasgo se denomina frecuentemente en la literatura científica como neuropatía diabética motora o proximal, y su nivel de afectación es variable (Ramji et al., 2007). La fisiopatología mejor descrita sobre la neuropatía diabética trata sobre el aumento de la degradación de la glucosa mediante la vía del poliol, que viene dada por un incremento de la enzima aldosa reductasa debido al estado hiperglucémico (Yagihashi et al., 2011).

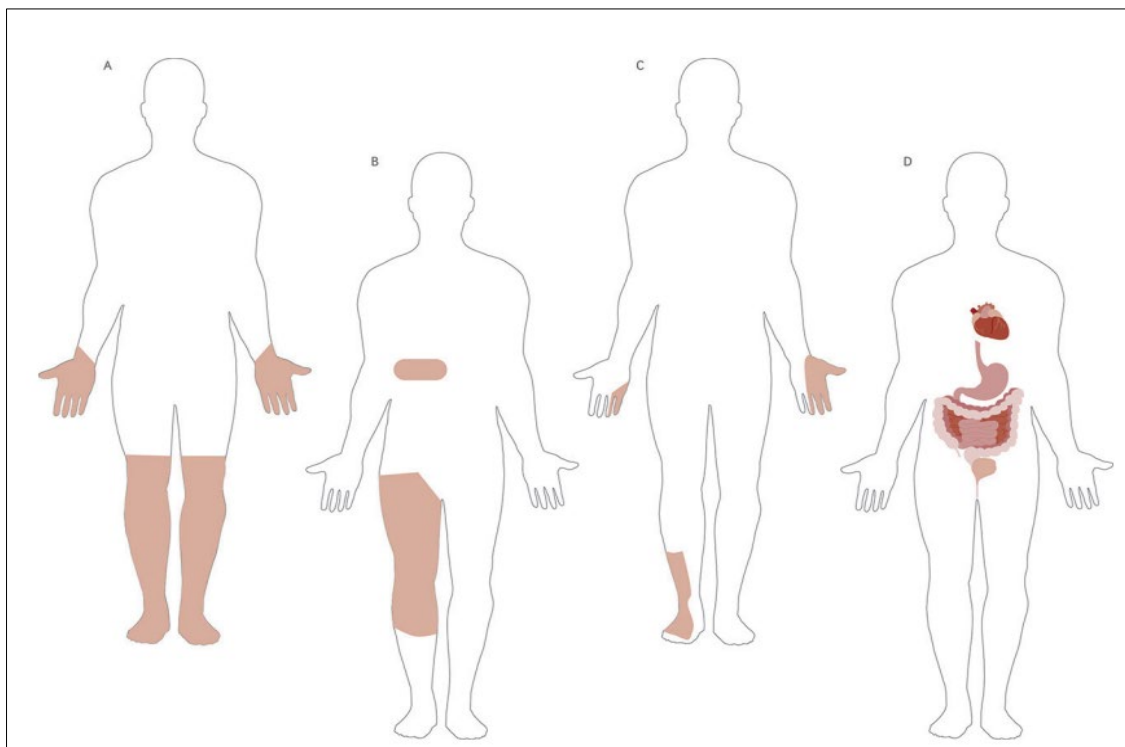


Figura 1: Patrones de lesión del sistema nervioso en pacientes con DM. De izquierda a derecha: (A) polineuropatía simétrica distal, neuropatía de fibras pequeñas o neuropatía inducida por tratamiento; (B) radiculoplexopatía o radiculopatía; (C) mononeuropatía o mononeuritis múltiple; (D) neuropatía autónoma (se muestran los órganos afectados con mayor frecuencia), incluida la neuropatía inducida por el tratamiento (Peltier et al., 2014)

La neuropatía diabética es un trastorno neurodegenerativo único del sistema nervioso periférico que se dirige preferentemente a los axones sensoriales, autónomos y más tarde y en menor medida a los axones motores; la predilección de la DM por las neuronas

sensoriales y el orden de afectación sigue siendo objeto de estudio. La neuropatía diabética implica la retracción o “muerte retrógrada” de los axones sensoriales terminales en la periferia, donde los axones más largos se ven afectados primero, con una conservación relativa del soma celular (Feldman et al., 2019). No se considera una neuropatía desmielinizante originalmente, ya que la afectación de las células de Schwann se observa en estadios avanzados de DM, pero la importancia de su rol en la función citoesquelética de los axones, hace que la progresión de la disfunción nerviosa sea mucho más agresiva cuando se da esta afectación (Feldman et al., 2017) (Figura 2).

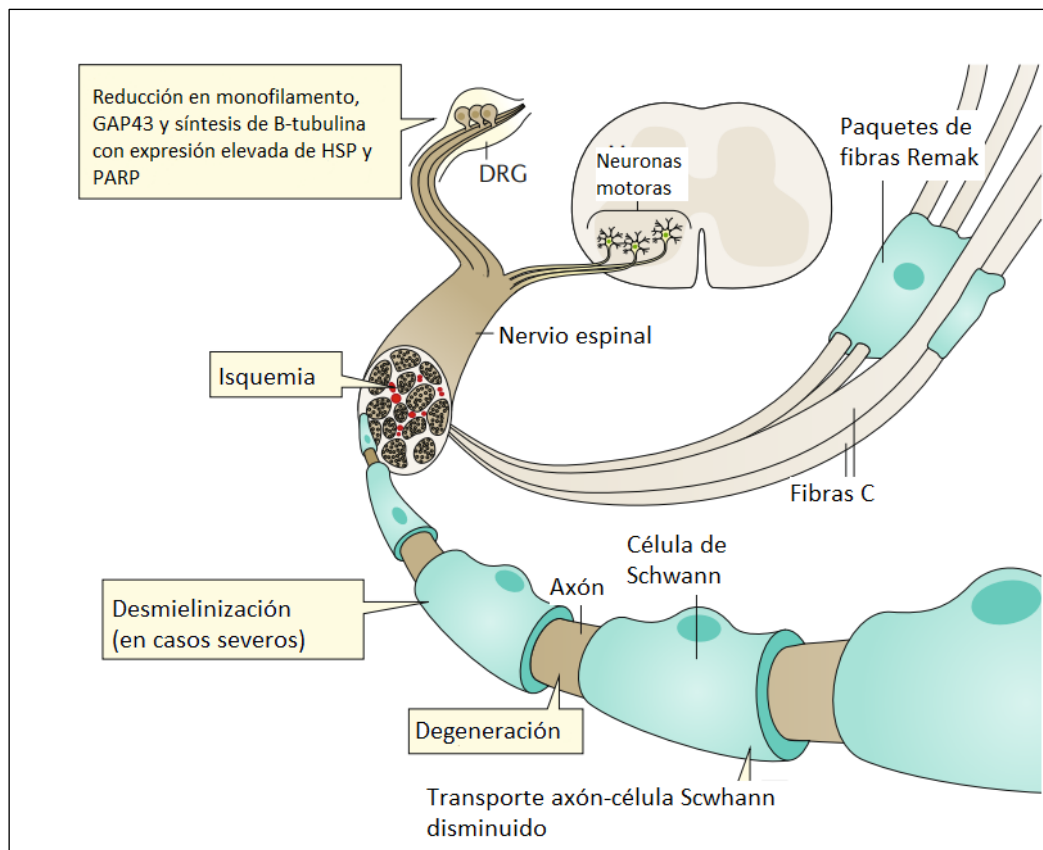


Figura 2: Fisiopatología de la neuropatía diabética. Las neuronas sensoriales transmiten información desde sus terminales nerviosas ubicadas en la periferia hasta la asta dorsal de la médula espinal. Los somas (cuerpos celulares) de estas neuronas sensoriales se encuentran en los DRG. Por el contrario, los somas de las neuronas motoras residen en la asta ventral de la médula espinal y transmiten información hacia la periferia. Los axones sensoriales delgados y no mielinizados (fibras C o fibras pequeñas) están agrupados por células de Schwann sin mielina en paquetes de Remak representando gran parte de las neuronas del sistema nervioso periférico. DRG= ganglios de la raíz dorsal; GAP43=proteína 43 asociada al crecimiento; HSP=proteína de choque térmico; PARP=poli (ADP-ribosa) polimerasa. Adaptado de (Feldman et al., 2017)

También pueden ocurrir otras neuropatías difusas secundarias a la DM que incluyen el gran grupo de neuropatías autonómicas, que abarcan un grupo de trastornos causados por el deterioro del sistema nervioso simpático y parasimpático. Pese a ser también una lesión del tejido nervioso (principalmente axonal), su fisiopatología presenta ciertas diferencias con la de la neuropatía diabética previamente descrita, como el rol de los factores neurotróficos y las anomalías en el transporte axonal.

Son parte de este grupo de neuropatías autonómicas la neuropatía autonómica cardíaca, la dismotilidad gastrointestinal y la cistopatía diabética e impotencia sexual. La neuropatía diabética autónoma afecta al correcto funcionamiento cardíaco, urogenital, gastrointestinal, y sudomotor. Este último suscitará especial interés en el marco de este trabajo, ya que provoca situaciones de dishidrosis y anhidrosis, pudiendo afectar a la integridad de la piel, especialmente la de los pies. (Freeman, 2014; Schmidt, 2002)

Otro tipo menos común, las neuropatías focales, incluyen disfunción de nervios periféricos individuales que conducen a mononeuropatías aisladas o, incluso con menor frecuencia, a raíces nerviosas que conducen a radiculopatía o polirradiculopatía (Feldman et al., 2019).

El último fenómeno neuropático a tener en cuenta en el presente trabajo es el dolor neuropático, definido como el dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial. Aproximadamente el 30-50% de los pacientes con neuropatía diabética desarrollan dolor neuropático, que más comúnmente toma la forma de dolor ardiente espontáneo en los pies (Abbott et al., 2011). Los pacientes también pueden informar otros síntomas sensoriales positivos, como la alodinia (cuando un estímulo normalmente no nocivo provoca dolor) y parestesias; estos síntomas sensoriales positivos a menudo van acompañados de pérdida sensorial. No está claro por qué solo algunos pacientes con neuropatía diabética desarrollan dolor neuropático mientras que otros no; probablemente sea el reflejo de una interacción compleja de vulnerabilidades, incluidos factores genéticos, el circuito somatosensorial y factores psicológicos estresantes (Abbott et al., 2011).

Aunque su fisiopatología no parece estar clarificada, la hipótesis más aceptada afirma que la alteración de los potenciales de acción puede ser producida por el daño de las terminaciones nerviosas, que el sistema nervioso central interpreta como dolor o

disestesia. Los cambios en la expresión de los canales iónicos en las fibras periféricas son consecuencia directa de las lesiones nerviosas, que conducen a una hiperexcitabilidad relacionada con el dolor neuropático (Schreiber et al., 2015)

La neuropatía diabética no se presta a una clasificación clara; también es frecuente encontrar en la literatura científica referencias al tamaño de las fibras nerviosas afectadas para clasificar los signos de la neuropatía: se discierne entre neuropatía de fibras pequeñas (relacionadas con la disfunción sudomotora, táctil y de temperatura) y la de fibras grandes (vinculadas a la propiocepción, nocicepción y la sensibilidad vibratoria) (Misra et al., 2008).

La neuropatía diabética es una de las condiciones constantes en la EPD, causante directo de la inadvertencia de lesiones cutáneas primarias por la falta de nocicepción y de las deformidades osteoarticulares debido al deterioro neuromuscular sumadas a las alteraciones de la sudoración en la piel plantar, que favorecen la aparición de lesiones cutáneas secundarias debido a la xerosis y el grosor aumentado del estrato córneo característico en la planta de los pies y palmas de las manos (Lázaro-Martínez et al., 2021).

1.1.3. ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

La enfermedad arterial periférica (EAP) se refiere al estrechamiento y al bloqueo progresivo de las arterias periféricas, especialmente en las extremidades inferiores (Jude et al., 2010). La DM es uno de los principales factores de riesgo para su padecimiento, siendo la prevalencia de la EAP entre los diabéticos de un 20-30% según los estudios epidemiológicos más recientes (Akalu & Birhan, 2020). La EAP progresa rápidamente en los pacientes diabéticos (existe una probabilidad de entre 3 y 4 veces más de padecerla si se es diabético), es más difusa y se localiza en las arterias tibiales y peroneas con más prevalencia en comparación con los pacientes que no presentan DM (Jude et al., 2001). El síntoma más característico de la EAP es la claudicación intermitente, que se produce en fases avanzadas, aunque gran parte de la población con esta patología no es consciente de su padecimiento (Jude et al., 2010).

Aunque la fisiopatología de la EAP en la población diabética es similar a la de la población no diabética, la DM y la aterosclerosis parecen estar conectadas a través de

varias vías patológicas; ejemplo de ello son los estudios que han informado el desarrollo temprano de aterosclerosis en adolescentes y niños con DM1 (Dahl-Jørgensen et al., 2005). En pacientes diabéticos, la sobreproducción de productos finales avanzados de glicación, el aumento del estrés oxidativo, el papel de la proteína quinasa C, la potenciación de factores inflamatorios y dislipidemia pueden empeorar la EAP directa o indirectamente (S.-L. Yang et al., 2017) (Figura 3).

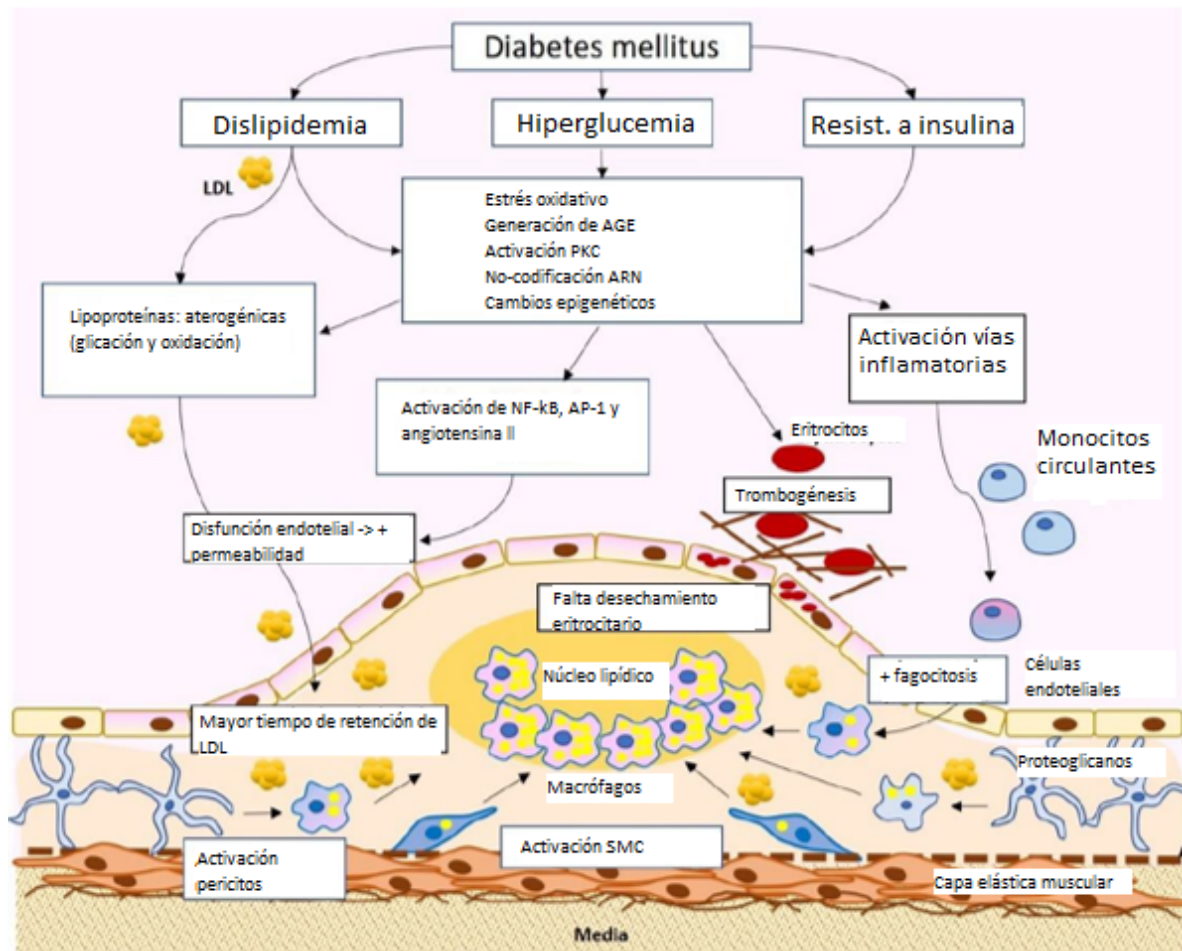


Figura 3: Esquema simplificado de la conexión fisiopatológica de la DM y la aterosclerosis en la EAP. Extraído y adaptado de (S.-L. Yang et al., 2017). La dislipidemia, hiperglucemia y resistencia a la insulina conllevan una serie de cambios fisiológicos: la formación de lipoproteínas aterogénicas de baja densidad (LDL), productos finales de glicación avanzada (AGE) y la activación de señales proinflamatorias que afectan a las células de la pared arterial.

1.2. PIE DIABÉTICO

Existe una condición en la que confluyen la EAP y la ND: el pie diabético. Pese a haber recibido numerosas definiciones, la más reciente y aceptada es la propuesta por el International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) en 2020, que enuncia lo siguiente: “se considera pie diabético a la infección, ulceración o destrucción de tejidos del pie de un individuo que ha sido diagnosticado de DM, coexistiendo con neuropatía y/o EAP en los miembros inferiores” (Netten et al., 2020).

Pese a que en el consenso de definiciones del IWGDF se le reconoce al pie diabético como *enfermedad*, es común encontrar referencias al pie diabético como *síndrome* en buena parte de la literatura científica (Hasan et al., 2016; Lavery et al., 2019; Volmer-Thole & Lobmann, 2016). Cabe recordar que la diferencia entre estos dos términos radica en el desconocimiento sobre el mecanismo causal de los síntomas y signos que componen la patología (Calvo et al., 2003). Por este motivo, el término *enfermedad* parece más apropiado, debido a que la fisiopatología propia del pie diabético está comprobada y descrita con precisión (Pendsey, 2010). Por estos motivos, se tratará de ahora en adelante al pie diabético con la abreviatura EPD (enfermedad de pie diabético).

A mediados del siglo XIX, se documentó por primera vez la existencia de lo que hoy se consideran úlceras de pie diabético (UPD), aunque no exactamente con dicha nomenclatura. Fueron el francés Charles-Jacob Marchal en 1852 y el británico Thomas Hodgkin en 1854 quienes vincularon la gangrena del pie al padecimiento de diabetes. El también británico Sir Frederick Treves ya diseñó a finales del S. XIX lo que hoy en día sigue siendo el ideario del tratamiento de las UPD: desbridamiento, descarga y educación. Desde entonces, el estudio de esta condición a la que posteriormente se le denominó *pie diabético* no ha cesado en su crecimiento (Naves, 2016).

1.3. ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO

Según el consenso de definiciones de 2019 de la IWGDF, una úlcera se define como *una solución de continuidad de la piel del pie que involucra como mínimo a la epidermis y parte de la dermis*. Particularmente, una úlcera de pie diabético (UPD) queda definida como *una úlcera en el pie de un paciente actual o previamente diagnosticado de DM y*

comúnmente acompañada por neuropatía y/o EAP en los miembros inferiores (Netten et al., 2020).

La EAP y la ND, junto a la biomecánica alterada son los principales factores etiológicos intrínsecos para la formación de UPD (Figura 4). Existen otros factores extrínsecos como el estilo de vida, tabaquismo, tipo de actividad física y hábitos de higiene que también predisponen al paciente a que sufra de una UPD (Banik et al., 2020).

Atendiendo a los factores etiológicos intrínsecos más presentes en el paciente con EPD, se pueden clasificar las UPD en tres tipos: neuropáticas, isquémicas y neuroisquémicas (Yotsu et al., 2014).

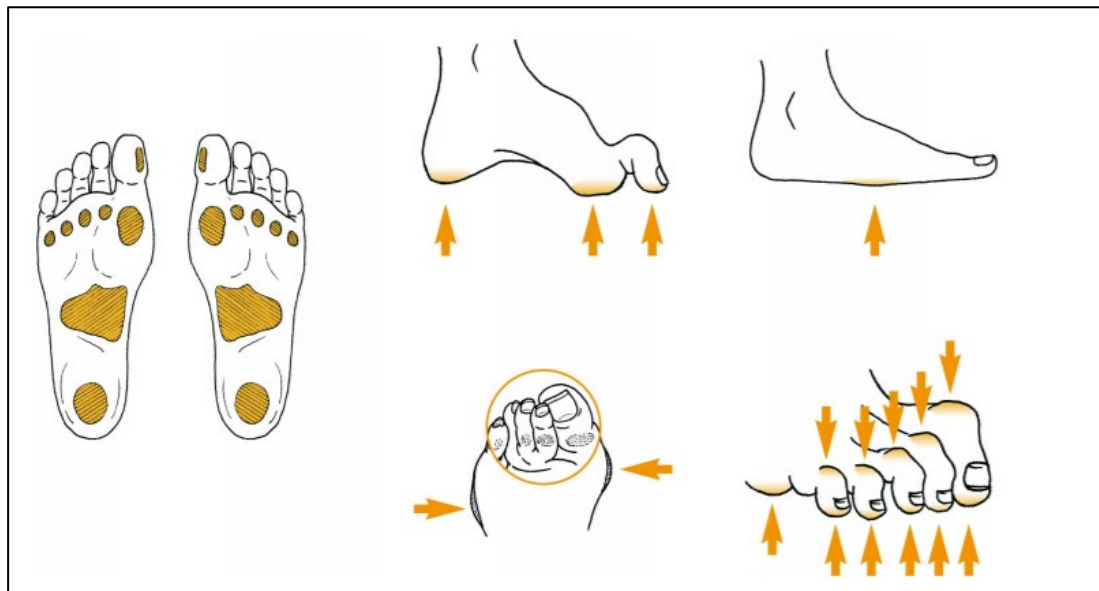


Figura 4: Zonas del pie con mayor riesgo de ulceración. Extraído de Schaper et al. (Schaper et al., 2020)

Las úlceras neuropáticas, propias de los pacientes con mayor afectación de ND sobre la EAP, se forman principalmente en áreas de presión, ya sean a nivel plantar o dorsal. La presencia de deformidades en la zona metatarso-digital y las sobrecargas plantares, sumadas a una pérdida de sensibilidad nociceptiva hacen que se formen estas UPD, que poseen una buena capacidad de curación si se sigue la estrategia adecuada y existe adherencia del paciente al tratamiento, ya que el aporte sanguíneo y el proceso de cicatrización son favorables (Ndip et al., 2012).

Las úlceras isquémicas, propias de pacientes con mayor afectación de la EAP sobre la ND, se forman en zonas que corresponden al angiosoma que irrigan las arterias dañadas y no están directamente relacionadas con la biomecánica ni los puntos de presión elevada. Se produce hipoxia en los tejidos cutáneos y subcutáneos con la consecuente ulceración y necrosis. Su capacidad de curación es mucho más reducida que en las úlceras principalmente neuropáticas, ya que los sustratos que participan en la cicatrización no se transportan adecuadamente al lecho de la UPD, siendo necesaria la revascularización quirúrgica de la zona en gran parte de los casos (Elgzyri et al., 2013).

Por último, cuando coexisten la EAP y ND en un paciente y se forma una UPD que muestra rasgos característicos de las úlceras anteriormente descritas, esto se conoce como úlcera neuroisquémica. Son úlceras de aparición más frecuente y rápida (debido a la ND) y de cicatrización complicada (debido al deficiente riego sanguíneo que provoca la EAP). Aunque su prevalencia no se ha tenido en cuenta hasta hace una década, seguramente sean el tipo de UPD más común, pues es poco frecuente encontrar UPDs exclusivamente neuropáticas o isquémicas (Ndip & Jude, 2009).

Una vez que se ha formado una UPD, las probabilidades de curación son menores que en otros tipos de herida en los pacientes sin DM (Loots et al., 1998). Uno de los principales causantes de la deficiente cicatrización parece ser el rol de ciertos subtipos de metaloproteinasas (MMPs) que se acumulan en el lecho de la UPD, según la evidencia científica más reciente. En general, las MMPs son fundamentales para todas las fases del proceso de cicatrización: eliminan las proteínas dañadas, destruyen la matriz extracelular provisional, facilitan la migración centripeta en la herida, remodelan el tejido de granulación, regulan la angiogénesis y la actividad de algunos factores de crecimiento (Lobmann et al., 2005). Las MMP se dividen en subgrupos: las colagenasas (MMP-1 y -8) y las gelatinasas (MMP-2 y -9), jugando ambas un papel importante en el proceso de curación. Mientras que un alto nivel de MMP-1 parece esencial para la cicatrización, un exceso de MMP-8 y -9 es perjudicial. Teniendo en cuenta estos factores, tanto la degradación como la estimulación objetivada de estas MMPs son uno de los objetivos en el desarrollo de nuevos tratamientos tópicos (Muller et al., 2008).

1.3.1. COMPLICACIONES DE LAS ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO

1.3.1.1. *INFECCIÓN*

La infección del pie diabético (IPD) es la complicación más frecuente en los pacientes con DM que requiere hospitalización y el evento desencadenante más común que conduce a la amputación de la extremidad inferior (Lipsky et al., 2020). Aproximadamente, el 60% de las UPD se complican con una infección (Prompers et al., 2007) y los resultados en los pacientes con una UPD infectada son poco alentadores: en un estudio prospectivo realizado durante un año, las UPD habían cicatrizado solo en el 46% (y luego reapareció en el 10% de estos), mientras que el 15% había fallecido y el 17% requirió una amputación (Ndosi et al., 2018). Por lo tanto, no es sorprendente que un análisis bibliográfico de la investigación global sobre UPD en los últimos 10 años destaque que la IPD se ubique entre los términos de búsqueda más frecuentes y las publicaciones más citadas (Zha et al., 2019). En cuanto al empleo de recursos clínicos, las IPDs se asocian con importantes morbilidades que requieren visitas frecuentes al especialista sanitario, cuidado diario de heridas, terapia antimicrobiana y procedimientos quirúrgicos con altos costes de atención médica asociados (Lipsky et al., 2020).

La inmunopatía se ha relacionado con la susceptibilidad inherente a la infección del paciente diabético, así como con la incapacidad de generar una respuesta inflamatoria normal. La hiperglucemia conduce al daño de las defensas del paciente, generando defectos en la función leucocitaria y cambios morfológicos en los macrófagos (Hobizal & Wukich, 2012). Bagdade y col demostraron que la fagocitosis de leucocitos se redujo significativamente en pacientes con DM mal controlada, y la mejora de las tasas de microbicidas se correlacionó directamente con la corrección de la hiperglucemia. La disminución de la quimiotaxis de los factores de crecimiento y las citocinas, junto con el exceso de MMPs, impide la cicatrización normal de la herida al crear un estado inflamatorio prolongado. (Bagdade et al., 1974).

La hiperglucemia en ayunas y la presencia de una herida abierta crean un estado catabólico. El balance de nitrógeno negativo se produce como consecuencia de la privación de insulina, causada por la gluconeogénesis de la degradación de proteínas. Esta disfunción metabólica altera la síntesis de proteínas, fibroblastos y colágeno, y otras

deficiencias sistémicas se propagan, lo que conduce a un compromiso nutricional (Hobizal & Wukich, 2012).

La infección puede resolverse si las condiciones del paciente lo permiten y el profesional clínico toma una buena estrategia. De lo contrario, si la infección progresa desde la piel a los tejidos blandos hasta llegar al hueso, se generará una condición con múltiples complicaciones: la osteomielitis (Y. J. Lee et al., 2016).

1.3.1.2. OSTEOMIELITIS

La osteomielitis (OM) es la infección bacteriana del hueso que afecta a la médula ósea. Cualquier microorganismo que sea parte de la flora residente o transitoria de la piel del pie puede colonizar una ruptura en la piel y causar una infección, que luego puede extenderse contiguamente al hueso subyacente. Los agentes etiológicos que causan las IPD dependen de factores como la ubicación geográfica del paciente (e.g: problemas climáticos y socioeconómicos), la cronicidad de la herida, el lugar donde se adquirió la infección y el tipo de exposiciones (e.g: patógenos transmitidos por el agua como *Pseudomonas aeruginosa*). En Norteamérica y Europa son mayoritariamente causadas por cocos grampositivos aeróbicos, especialmente *Staphylococcus aureus* (Lipsky & Uçkay, 2021).

A veces, las bacterias que causan la OM son resistentes a los antibióticos de uso común, especialmente si el paciente está recibiendo, o ha estado recientemente, una terapia con antibióticos sistémicos o ha estado en una institución sanitaria (Wuarin et al., 2019), lo que supone un reto en las estrategias de tratamiento en determinados pacientes.

La OM se produce entre el 20% y 68% de las UPD, con una tasa de amputación de hasta el 66% (Lindbloom et al., 2014) y con una mortalidad hospitalaria asociada con la OM del 1,6% (Henke et al., 2005). La carga económica de la osteomielitis es alta, con una duración media de hospitalización de 7 días y un coste medio de 19.000\$, ascendiendo hasta 34.000\$ en caso de amputación (Lindbloom et al., 2014). En la Figura 5 se describe brevemente la fisiopatología de la osteomielitis aguda y crónica.

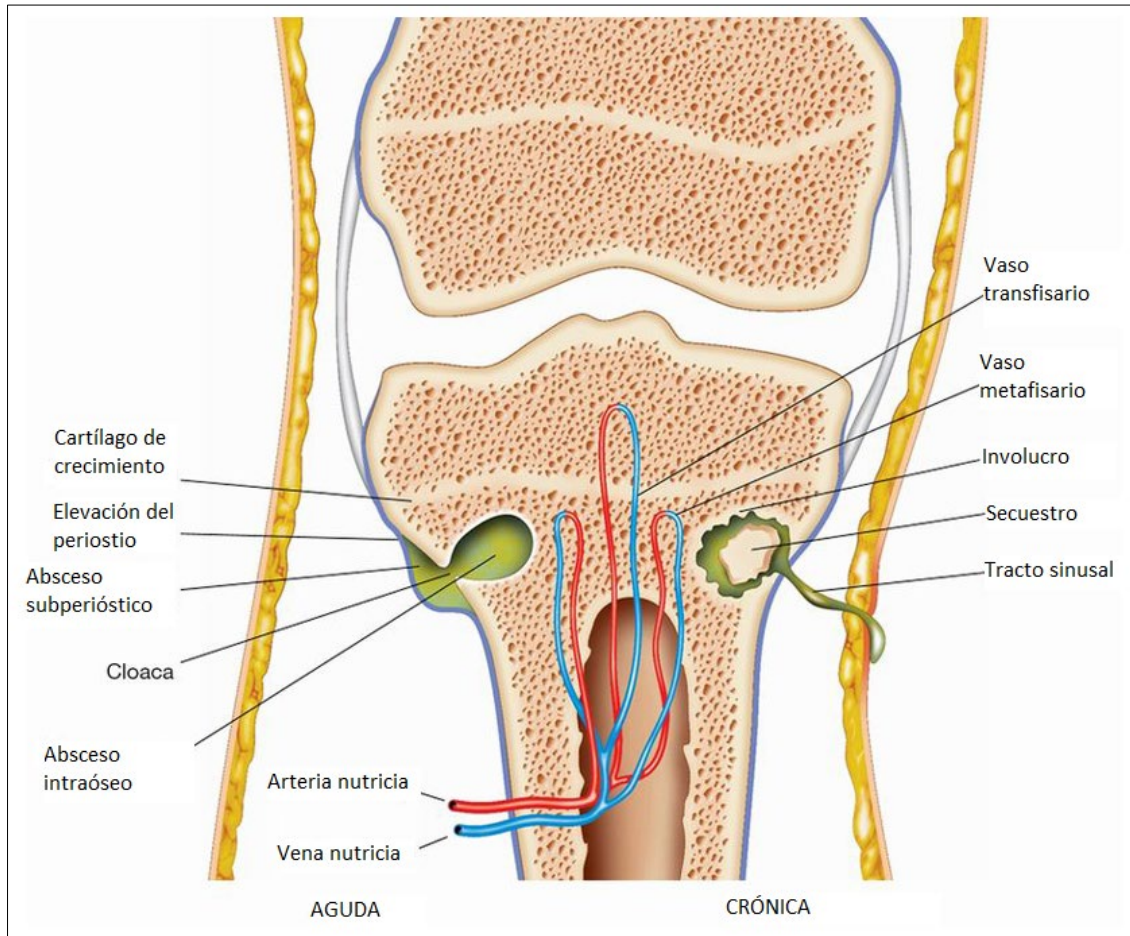


Figura 5: Esquema de la patogénesis de la osteomielitis. Extraído de (Y. J. Lee et al., 2016). En la osteomielitis aguda, el hueso reactivo y tejido de granulación rodean una colección de pus, formando un absceso intraóseo. La consecuente presión conduce a la ruptura de la corteza, creando un defecto denominado cloaca, que drena el pus del hueso a los tejidos circundantes. Esto puede causar un absceso subperióstico con elevación del periostio, así como abscesos en los tejidos blandos. En la osteomielitis crónica, la interrupción del aporte sanguíneo intraóseo y perióstico forman un fragmento óseo necrótico rodeado de pus y tejido de granulación, denominado sequestro. Consecuentemente, se forma una capa reactiva de hueso nuevo alrededor del sequestro formándose un involucro. En ambos casos se puede formar un tracto sinusal que drena el pus del hueso a la piel.

1.3.1.3. PIE DE CHARCOT

El pie de Charcot es una patología inflamatoria del pie cuyos mecanismos patológicos detallados no están resueltos: existe consenso en que la causa es multifactorial y que la neuropatía diabética es la principal condición subyacente de esta enfermedad (Kaynak et al., 2013). En los países industrializados, la DM es la principal causa de neuropatía en el miembro inferior por encima del alcoholismo y la desnutrición (Ergen et al., 2013). La prevalencia del pie de Charcot en una población diabética general se estima entre el 0,1

y el 7,5%, pero en los pacientes diabéticos y neuropáticos, las cifras pueden ascender hasta un 35%. Los pacientes con pie de Charcot suelen presentarse entre los 50-60 años y la mayoría de ellos tiene una evolución mínima de DM de 10 años (Ergen et al., 2013; Schoots et al., 2010).

Su fisiopatología se describe a lo largo de varias etapas. La fase activa se caracteriza por signos inflamatorios, a menudo sin dolor, debido a la polineuropatía. Es típica la osteopenia temporal que conduce a fracturas, destrucción articular (la articulación de Lisfranc suele ser la más afectada) y colapso del arco longitudinal del pie. Durante la fase menos activa o inactiva disminuye el eritema, aunque puede persistir algo de edema óseo y de tejidos blandos (Kaynak et al., 2013).

Para finalizar el ciclo, la última etapa del pie de Charcot da lugar a la deformidad conocida como “pie en mecedora” (Figura 6). Los osteofitos prominentes y los cuerpos laxos palpables son consecuencia de una destrucción osteoarticular seguida de proliferaciones óseas. Esto último, sumado a la alteración de la biomecánica, la morfología del pie y la neuropatía diabética convierte al pie en una zona altamente susceptible de sufrir una UPD (Roskopf et al., 2019).



Figura 6: Deformidad "en mecedora" en la última etapa del pie de Charcot. A) Aspecto clínico B) Estudio radiológico del mismo. Extraído de (Roskopf et al., 2019).

1.3.1.4. AMPUTACIÓN

La amputación se define como la resección de un segmento de los miembros inferiores, ya sea desde un hueso o desde una articulación. Una amputación se considera mayor si se realiza proximal a la articulación del tobillo, y menor si es distal o realizada en este (ver Tabla 1) (Netten et al., 2020). La amputación es la etapa más temida por los pacientes con EPD, por encima de la muerte (Wukich et al., 2018), algo que guarda relación con los datos epidemiológicos que indican que el 46% y el 57% de los pacientes con una amputación menor y mayor, respectivamente, fallece en un plazo de 5 años, algo que supera la mortalidad de la mayoría de los cánceres (Figura 7). En el caso de lograr la curación total de una UPD, el 65% de estos pacientes volverán a desarrollarla de nuevo en un periodo de 5 años, y un 90% en un periodo de 10 años, por lo que la re-ulceración es un problema con alta recurrencia en el que la prevención juega un papel fundamental (Armstrong et al., 2020).

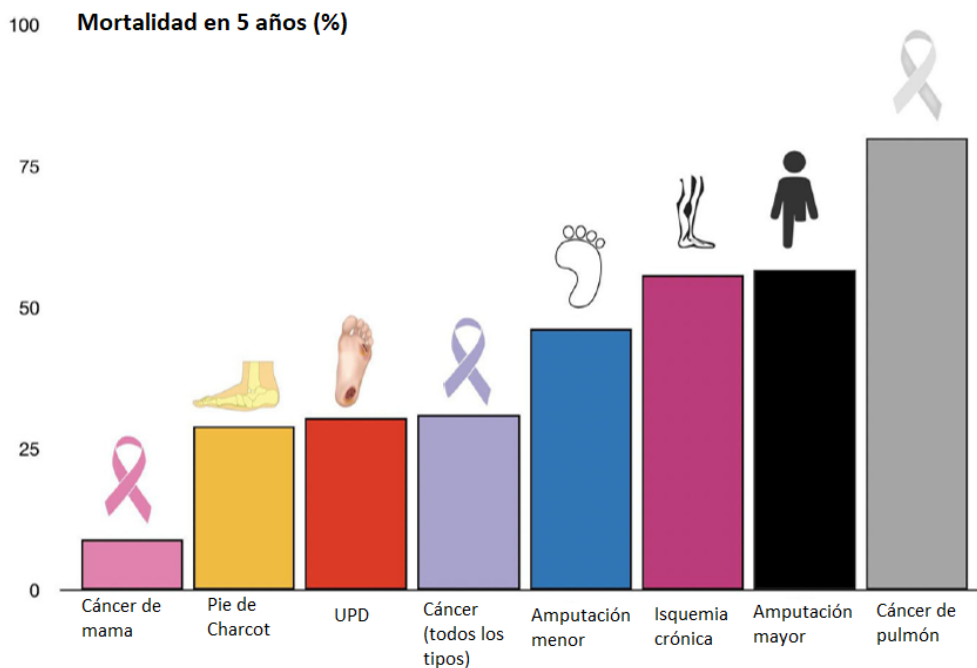


Figura 7: Mortalidad a 5 años de las complicaciones de la EPD en comparación con diferentes tipos de cáncer. Extraído de (Armstrong et al., 2020).

Es conveniente remarcar la importancia del contexto socioeconómico en los pacientes que tienen riesgo de sufrir una amputación, ya que son aquellos de rentas más bajas los que tienen un índice de amputación mayor. En Estados Unidos, (el país occidental del que se disponen más datos sobre estas cuestiones) se conoce también una mayor

prevalencia de las amputaciones entre la población afro-americana junto a un menor número de intervenciones quirúrgicas de revascularización (Hughes & Sehgal, 2018).

Tabla 1: Niveles de amputación acorde las guías de la IWGDF (Netten et al., 2020)

Amputación menor	Amputación mayor
Digital	Transtibial o infragenicular
Desarticulación metatarsofalángica	
Transmetatarsal distal	Desarticulación de la rodilla o transgenicular
Transmetatarsal proximal	
Desarticulación tarso-metatarsal	Transfemorales o supragenicular
Desarticulación mediotarsal	
Desarticulación del tobillo	

Pese a que no se ha encontrado literatura científica que trate este asunto, es probable que la estrategia de prevención y de exámenes rutinarios a pacientes de riesgo en determinados sistemas de salud comunitarios no sea suficiente para evitar la amputación en determinados pacientes, pudiendo ser la atención deficitaria por parte del sistema un factor de riesgo añadido.

Actualmente es materia de debate la toma de decisiones a la hora de proponer amputaciones, ya que se considera que el número de amputados por EPD complicada es elevado innecesariamente en muchos casos (Weledji & Fokam, 2014). Los motivos para fundamentarlo son:

1. La historia natural del paciente: en algunos casos, se puede dejar momificar el área necrótica si el paciente no es candidato a la cirugía.
2. Diagnóstico: identificar claramente la presencia de DN y EAP para agotar todas las opciones (sobre todo si existe riesgo sanguíneo, para poder revascularizar) antes de amputar.
3. Saber clasificar la infección para seguir la estrategia más adecuada con respecto al uso de antibióticos.
4. Evitar la sepsis postoperatoria
5. Tener en cuenta el dolor del miembro fantasma para intentar prevenirlo eligiendo bien el nivel de amputación, preparando psicológicamente al paciente y fortaleciendo el miembro inferior a nivel neuromuscular.

1.3.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO

En la literatura científica disponible, el estudio epidemiológico global más reciente sobre EPD data de 2017, y en él tan sólo no se obtuvieron datos suficientes para América del Sur y la Antártida (P. Zhang et al., 2017). Debido a la carencia de estudios epidemiológicos sobre EPD, se debe tener en cuenta el transcurso de 4 años hasta la fecha del presente trabajo de investigación, junto a la relatividad de los datos.

Se conoce que la prevalencia a nivel global de la EPD es del 6,3%. Por continente, se halló que las prevalencias eran, en orden ascendente del valor del 3%, 5,1%, 5,5%, 7,2% y 13% en Oceanía, Europa, Asia, África y América del Norte respectivamente. Se situó a Bélgica como el país de mayor prevalencia (16,6%) y a Australia como el de menor (1,5%). Hay que tomar estos datos con precaución, ya que depende de cada territorio la programación de las revisiones de los pacientes con EPD (P. Zhang et al., 2017). No se han realizado estudios epidemiológicos en España en los últimos 20 años sobre la prevalencia de la EPD. El estudio más reciente data de 1998, en el que se estudió la prevalencia de la neuropatía diabética. Concluyó en que el 23% por ciento de los pacientes con DM de España desarrollaban esta complicación (Cabezas-Cerrato, 1998).

La prevalencia es más alta según sexo y tipo de diabetes: los hombres padecen EPD con más frecuencia, así como la padecen los pacientes con DM2 sobre los de DM1. Además, en cuanto a factores de riesgo se conoce que los pacientes con EPD son mayores, con una mayor duración de la diabetes y con mayor prevalencia de hipertensión, retinopatía diabética y antecedentes de tabaquismo que los pacientes sin EPD (P. Zhang et al., 2017). Curiosamente, no existe evidencia sobre la contribución de la obesidad en el desarrollo de UPD: los pacientes con Índice de Masa Corporal (IMC) <25 también podrían tener un alto riesgo, al igual que los de un IMC >40 (Sohn et al., 2011).

Desde la perspectiva de las complicaciones de la EPD, se conoce que un tercio de toda la población diabética sufrirá una UPD al menos una vez en su vida, y más de un 50% de estos pacientes con UPD desarrollará un proceso infeccioso (Hobizal & Wukich, 2012). Cuando una UPD se complica más allá de la infección, existen altas probabilidades de que suceda una amputación; según la extensión y gravedad se puede incluso llegar a amputar el miembro inferior completo (Hobizal & Wukich, 2012). Se estima que, de todas las amputaciones realizadas en pacientes con DM, el 85% se debe a la complicación de

una UPD (Moxey et al., 2011) y que cada 30 segundos se realiza una amputación en el mundo (Boulton, 2019).

1.3.3. COSTES DE LAS ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO

La EPD tiene una gran capacidad para generar costes, ya que tanto la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las UPD (que puede requerir ingreso hospitalario si se producen complicaciones mayores) hacen un uso de recursos humanos y materiales considerables (Fernández Torrico & Expósito Tirado, 2013).

Se dispone de una gran variedad de estudios que analizan el coste de la diabetes. No obstante, estas estimaciones tienen una alta variabilidad según la inclusión o no de los los costes directos (vinculados con los ingresos, asistencia ambulatoria y medicación) e indirectos (derivados de la pérdida de productividad, costos familiares, reducción de la calidad de vida y muertes prematuras) (Fernández Torrico & Expósito Tirado, 2013). Además, para comparar estos datos hay que tener en cuenta las características demográficas de los pacientes, los grados de UPD, infraestructura, estrategia de atención médica, enfoques de tratamiento, tiempo de análisis, estrategias de reembolso, perspectiva de los estudios y países involucrados.

El coste de las UPD puede variar según las intervenciones utilizadas y los enfoques de manejo. En 2001, el sistema de salud de EE. UU. registró un gasto de 10.900 millones de dólares americanos (\$) para la gestión y el tratamiento de la EPD. De manera similar, el Reino Unido estimó que el costo anual total de las UPD era de 252 millones de libras esterlinas (£)(Raghav et al., 2018). Más recientemente, en el estudio Eurodiale, el coste total del tratamiento de una UPD varió de 3500 £ en las úlceras neuropáticas no infectadas hasta 13.000 £ para las úlceras isquémicas infectadas (Prompers et al., 2007).

Los estudios realizados en países europeos estimaron que el gasto directo e indirecto en la atención de los pacientes que padecen UPD asciende a 13.561 dólares americanos (\$) anualmente. Los pacientes en Francia mostraron un gasto mensual de 1.265\$ en la atención médica de las UPD. Otros estudios relacionados con el gasto que genera el sistema de UPD en el Reino Unido se estima en 7.539\$/paciente, lo que da como resultado un gasto total de 514 millones de dólares al año. Bélgica mostró un gasto directo e indirecto de 10.572\$ por UPD. En Suecia, los gastos incurridos como costo total para la

curación de UPD se estimaron en alrededor de 24.965\$/paciente sin amputación, mientras que fueron de 47.518\$ y 42.858\$ con amputación menor y mayor, respectivamente (Raghav et al., 2018). En España, se estima que el gasto que conlleva un paciente con EPD sin amputación oscila entre 1.465-2.301€ (Fernández Torrico & Expósito Tirado, 2013)

Los pacientes con UPD gastan cuatro veces más (~296 \$) que los pacientes sin UPD con DM (~69,91 \$). Se estima que los gastos de tratamiento de las úlceras neuropáticas (atención ambulatoria), el pie neuropático infectado crónico (atención ambulatoria), las UPD avanzadas (atención, amputación de extremidades) y el pie neuroisquémico (bypass) son aproximadamente de 56\$, 165\$, 1.080\$, 960\$, 2650\$ y 1960\$, respectivamente (Raghav et al., 2018).

1.4. DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN

El diagnóstico juega un papel primordial en los pacientes con EPD, ya que gracias a un diagnóstico precoz de neuropatía diabética y/o de EAP en pacientes que aún no sufren de UPD, se permite adecuar ciertas estrategias de prevención y tratamiento, y así evitar su aparición. En un escenario en el que el paciente ya sufre una UPD, la evaluación se fundamenta en variables relacionadas directamente con la UPD (evolución, profundidad, infección etc.), aunque son de igual importancia aquellas variables que informan del estado del pie y su capacidad de curación y supervivencia del paciente, por ejemplo: estado de la EAP y neuropatía diabética, hábitos del paciente, sintomatología etc. (Boulton et al., 2020).

Acorde a la IWGDF, existen cinco elementos clave que sustentan los esfuerzos para prevenir las UPD (Schaper et al., 2020):

1. Identificación del pie de riesgo.
2. Inspeccionar y examinar periódicamente el pie de riesgo.
3. Educar al paciente y a su familia y a los profesionales sanitarios.
4. Asegurar el uso rutinario de calzado apropiado.
5. Tratamiento de los factores de riesgo de ulceración.

La inversión en campañas de prevención, diagnóstico y evaluación a pacientes con EPD, además de aumentar la supervivencia, abarataría costes relacionados con el tratamiento de las UPD y las amputaciones; siempre y cuando la estrategia utilice los recursos humanos y materiales adecuadamente (Barshes et al., 2017)

En estos 5 puntos, se pueden encontrar variables relativas a la EPD que son susceptibles de ser medidas con los objetivos de anticiparse a una situación desfavorable para el paciente, realizar un seguimiento de este y razonar si su evolución cumple con los objetivos de prevención o si un tratamiento en curso está siendo efectivo o no.

1.4.1. INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN

Las mediciones son fundamentales para la práctica clínica y la investigación médico-sanitaria, formando así la base del diagnóstico, pronóstico y evaluación de los resultados de las intervenciones médicas. La toma de decisiones ha de constituirse en que la medida utilizada es adecuada para su propósito, en cómo se compara con medidas similares y en cómo se interpretan los resultados que produce (Engel & Schutt, 2014).

En los ensayos clínicos aleatorizados, los resultados que proporciona la investigación son de fundamental importancia y la formulación de las preguntas de investigación implican consideraciones reflejadas en el acrónimo PICO: Pacientes, Intervención, Control y Resultados (*Outcomes*) (Kang et al., 2019).

Los instrumentos de evaluación de resultados miden directa o indirectamente cómo se sienten, funcionan o sobreviven los pacientes en una patología o condición. Las evaluaciones de resultados incluyen: estudios de supervivencia, evaluaciones de resultados clínicos (ERC) y biomarcadores (Powers et al., 2017).

Un ERC es cualquier evaluación en la que pueden influir las elecciones, el juicio o la motivación humana. Hay cuatro tipos de ERC: resultados informados por el paciente, resultados informados por el médico, resultados informados por el observador y resultados de rendimiento. A diferencia de un biomarcador que se basa completamente en un proceso o algoritmo automatizado, un ERC depende de la interpretación de un paciente, un médico o un observador (Powers et al., 2017).

La elección de qué tipo resultados se han de medir es un desafío, implica un compromiso entre el riesgo del sesgo, la relevancia para los pacientes, la tradición y la practicidad de la logística del ensayo clínico. Estos resultados se pueden clasificar según su procedencia en subjetivos y objetivos, siempre dependiendo del instrumento que proporcione dichos resultados. Dichos instrumentos se pueden clasificar en: instrumentos clínicos de medición objetiva (OCOM, de *Objective Clinical Outcome Measures*) y subjetiva (PROM, de *Patient-Related Outcome Measures*) (Moustgaard et al., 2014).

Si bien existen diversos grados de subjetividad inherentes a la mayoría de las evaluaciones por parte de los proveedores de atención clínica, las medidas objetivas no están sujetas a tal alto grado de interpretación individual y es probable que se midan de manera fiable entre los pacientes en un estudio, por diferentes clínicos/investigadores y a lo largo del tiempo. Las pruebas de laboratorio o los resultados clínicos (por ejemplo: la mortalidad) pueden considerarse medidas objetivas en la mayoría de los casos y pueden incorporarse como parte de una definición de resultado estándar que se utilizará en un estudio cuando sea apropiado. Con este propósito se siguen desarrollando instrumentos para ayudar a estandarizar la evaluación de algunas condiciones para las que una evaluación clínica subjetiva podría introducir una variabilidad no deseada (Velentgas et al., 2013). Los OCOMs consisten en dispositivos, tests, e instrumentos tangibles que otorgan un resultado objetivado con cierto grado de validez y fiabilidad (González-Sánchez et al., 2016).

Los PROMs incluyen cualquier resultado que se base en datos proporcionados por pacientes o por personas que pueden informar en su nombre (apoderados). Son calificaciones e informes de pacientes sobre cualquiera de varios resultados, incluido el estado de salud, la calidad de vida, los síntomas, el funcionamiento, la satisfacción con la atención y con el tratamiento entre otros atributos. Los pacientes también pueden informar sobre sus comportamientos de salud, incluida la adherencia y los hábitos de salud; y se les puede pedir que informen directamente sobre los resultados clínicos o la utilización de la atención médica y los costos cuando estos sean difíciles de medir a través de otras fuentes (Velentgas et al., 2013).

Los resultados informados por el médico son evaluaciones en las que un miembro del equipo de investigación con la formación profesional adecuada realiza la valoración en base a un instrumento -lo que se conoce como instrumento de tipo ClinRO (del inglés

Clinician Reported Outcomes)-. El desarrollo apropiado de los instrumentos ClinRO y otros ERCs es consistente con la tendencia actual hacia un enfoque más centrado en el paciente para el desarrollo de medicamentos e intervenciones. Los instrumentos de tipo ClinRO, son esencialmente, un conjunto de pruebas que incluyen tests en los que se pueden emplear instrumentos tipo OCOM o pruebas más simples, hasta preguntas dirigidas al paciente -lo que genera que también tenga rasgos típicos de un PROM-. Por consiguiente, se puede considerar a los instrumentos ClinRO una suerte de híbrido entre los instrumentos OCOM y PROM (Powers et al., 2017)

1.5. PROPIEDADES PSICOMÉTRICAS DE LOS INSTRUMENTOS

La psicometría es una disciplina metodológica que tiene sus raíces en la investigación en psicología. Dentro del campo de la psicometría existen diversas teorías de medición, como la teoría clásica de los tests y la teoría de respuesta al ítem (Nunnally, 1978; Embretson y Reise, 2000). Los métodos psicométricos se aplican cada vez más a campos como la medicina y la salud.

Es frecuente encontrar en textos científicos el término *clinimetría*. Éste se define como la medición de fenómenos clínicos, y se centró en la construcción de índices clínicos y en promover el uso de la experiencia clínica, en lugar de técnicas estadísticas, para desarrollar instrumentos de medición (Feinstein, 1987).

La literatura sobre medición podía ser confusa debido a la variación en la nomenclatura de las propiedades de medición específicas y su definición. A menudo, se empleaban sinónimos para identificar la misma propiedad de medición; e.g.: la *fiabilidad* también se conoce como reproducibilidad, estabilidad, repetibilidad y precisión). Incluso se podían encontrar diferentes definiciones para la misma propiedad; e.g.: existen muchas definiciones de *responsiveness*, lo que daba como resultado el uso de diferentes métodos para calcularla, pudiendo llevar a conclusiones diferentes (Terwee et al., 2003).

Con el objetivo de subsanar este tipo de interpretaciones variables y errores en la nomenclatura, Mokking et al. (2010) realizaron el estudio COSMIN (*Consensus Based Standards for the selection of health Measurement Instruments*) para implementar una taxonomía y terminología común aplicable a los estudios de validación de herramientas

PROM. Los términos empleados en el presente trabajo de investigación se fundamentarán sobre las recomendaciones del estudio COSMIN.

Para evaluar a un paciente se necesitan de herramientas de medición que tengan la capacidad de medir determinadas variables con el mejor nivel de *validez* y *fiabilidad*. Estos dos conceptos son la base para la evaluación en la mayor parte del trabajo científico en las ciencias médicas y sociales (John & Soto, 2007).

1.5.1. CLASIFICACIÓN DE LAS PROPIEDADES PSICOMÉTRICAS

La taxonomía de COSMIN (Figura 8) consiste en la agrupación de las propiedades psicométricas en tres grupos: validez, fiabilidad y *responsiveness*. A su vez, estos tres grupos contienen propiedades específicas que serán desarrolladas a continuación.

1.5.1.1. *VALIDEZ*

La validez se refiere a “medir lo que realmente se quiere medir”, y de ella existen tres tipos: de criterio, de constructo y de contenido (Fitzner, 2007).

- La validez de criterio mide el grado en que una medida se relaciona con un resultado procedente de otro instrumento ya válido. Se divide en validez concurrente y predictiva
 - La validez concurrente se refiere a las correlaciones entre las puntuaciones de dos medidas diferentes del mismo constructo, por ejemplo, entre dos escalas de ansiedad.
 - La validez predictiva refleja el grado en que las puntuaciones de un instrumento predicen en el tiempo el resultado de las personas en el futuro. Por ejemplo: un cuestionario sobre ansiedad tiene validez predictiva si predice la utilización de la atención médica durante los próximos 12 meses.

- La validez de constructo se refiere a la calidad con la que se traduce un concepto, idea o comportamiento a un instrumento contextualizado en una realidad operativa y funcional. Clásicamente se divide en validez convergente y

discriminante, aunque las guías de COSMIN prefieren utilizar los términos “validez estructural”, “validez de testeo de hipótesis” y “validez transcultural”

- La validez convergente se refiere al grado en que una prueba mide lo mismo que otras pruebas que pretenden medir ese constructo, por ejemplo: las puntuaciones en todas las pruebas de memoria verbal deben estar altamente correlacionadas.
 - La validez discriminante describe hasta qué punto una prueba no mide otros constructos no relacionados, por ejemplo: las puntuaciones de las pruebas de memoria verbal no deben correlacionarse necesariamente con las de las pruebas de tiempo de reacción.
 - La validez transcultural mide el grado en el que los resultados de los ítems de un instrumento que ha sido adaptado culturalmente y/o traducido son un reflejo adecuado con respecto al instrumento original.
 - La validez estructural mide el grado en el que las puntuaciones de un instrumento son un reflejo adecuado con la dimensionalidad del constructo que se mide
 - La validez de testeo de hipótesis mide el grado en el que los resultados de un instrumento son consistentes con la hipótesis basándose en la suposición de que el instrumento es válido para el constructo que se mide.
- La validez de contenido implica la evaluación del instrumento para asegurar la esencialidad de sus ítems y eliminar ítems indeseables ya sea definitivamente o desplazarlos a otros dominios.
 - La validez aparente es la de menor peso científico, quedando sujeta al juicio de los investigadores, que deciden si el instrumento y sus partes son relevantes, claros y razonables.

A excepción de la validez de contenido (de carácter subjetivo), el cálculo habitual de los diferentes tipos de validez y su expresión se realiza en base a análisis de correlación específicos mediante coeficientes de correlación como el de Pearson o Spearman (George & Mallery, 2003).

1.5.1.2. FIABILIDAD

La fiabilidad se define como el punto en que la medición de un fenómeno proporciona un resultado estable y consistente, además de tener en cuenta la repetibilidad; es decir, una prueba es fiable si la medición repetida de un instrumento da el mismo resultado bajo condiciones constantes. Clásicamente existen 4 tipos: la validez *test-retest* o intraobservador, la interobservador, la consistencia interna y la fiabilidad paralela (Fitzner, 2007). Las guías de COSMIN añaden a estas el error de la medida (Mokkink et al., 2010).

- La fiabilidad *test-retest* hace referencia a la capacidad que tiene un instrumento para proporcionar los mismos resultados en diferentes momentos del tiempo, cuando se esperan que estos sean constantes. A menudo se utiliza el término “fiabilidad intraobservador” en su lugar (dependiendo de la participación del investigador en la medición).
- La fiabilidad interobservador mide el nivel de acuerdo existente entre varios sujetos a la hora de medir la misma variable con un mismo instrumento en igualdad de condiciones.
- La consistencia interna evalúa la correlación entre varios ítems en un instrumento (en este caso cuestionario) que están destinados a medir el mismo constructo. Se puede calcular sin repetir la prueba ni involucrar a otros investigadores, por tanto, se utiliza para evaluar la fiabilidad cuando solo se dispone de un conjunto de datos.
- La fiabilidad paralela mide que una herramienta (en este caso cuestionario) sea consistente con lo que mide en comparación con otra versión de esta.
- El error de la medida es el error sistemático y aleatorio de los resultados de un paciente que no se atribuyen a cambios verdaderos en el constructo de lo que se mide.

Para la expresión de la fiabilidad en variables continuas, el estadístico calculado con mayor frecuencia en la actualidad es el coeficiente de correlación intraclass (*intraclass correlation coefficient, ICC*). El ICC se calcula mediante la media de los cuadrados (es decir, estimaciones de las varianzas poblacionales basadas en la variabilidad entre un conjunto dado de medidas) obtenidas a través del análisis de varianza, y sus valores oscilan entre 0 y 1, siendo 1 el valor perseguido en la investigación médica (Koo & Li, 2016).

En variables discretas, el estadístico calculado para expresar la fiabilidad inter- e intraobservador con más frecuencia es la kappa de Cohen (κ). Al igual que los coeficientes de correlación, puede oscilar entre -1 y 1, donde 0 representa la cantidad de acuerdo que puede esperarse del azar, y 1 representa un acuerdo perfecto entre los calificadores; también κ es un valor estandarizado y, por tanto, se interpreta de la misma manera en múltiples estudios. El resultado de κ se interpreta de la siguiente manera: los valores ≤ 0 indican que no existe acuerdo; 0,01-0,20 indica que el acuerdo es leve; 0,21-0,40 que es regular; 0,41-0,60 que es moderado; 0,61-0,80 que es sustancial y 0,81- 1,00 que es casi perfecto. Aunque los valores de κ inferiores a 0 son posibles, son poco probables en la práctica (McHugh, 2012).

La consistencia interna se expresa mediante el α de Cronbach, que más que un estadístico es un coeficiente que se calcula mediante una fórmula que involucra el nº de ítems del instrumento, la covarianza media entre los ítems y la varianza media. Toma valores de 0 a 1 y para su interpretación existe una escala donde $\alpha > 0,9$; $\alpha > 0,8$; $\alpha > 0,7$; $\alpha > 0,6$; $\alpha > 0,5$ y $\alpha < 0,5$ se consideran excelente, bueno, aceptable, cuestionable, pobre e inaceptable respectivamente (George & Mallery, 2003).

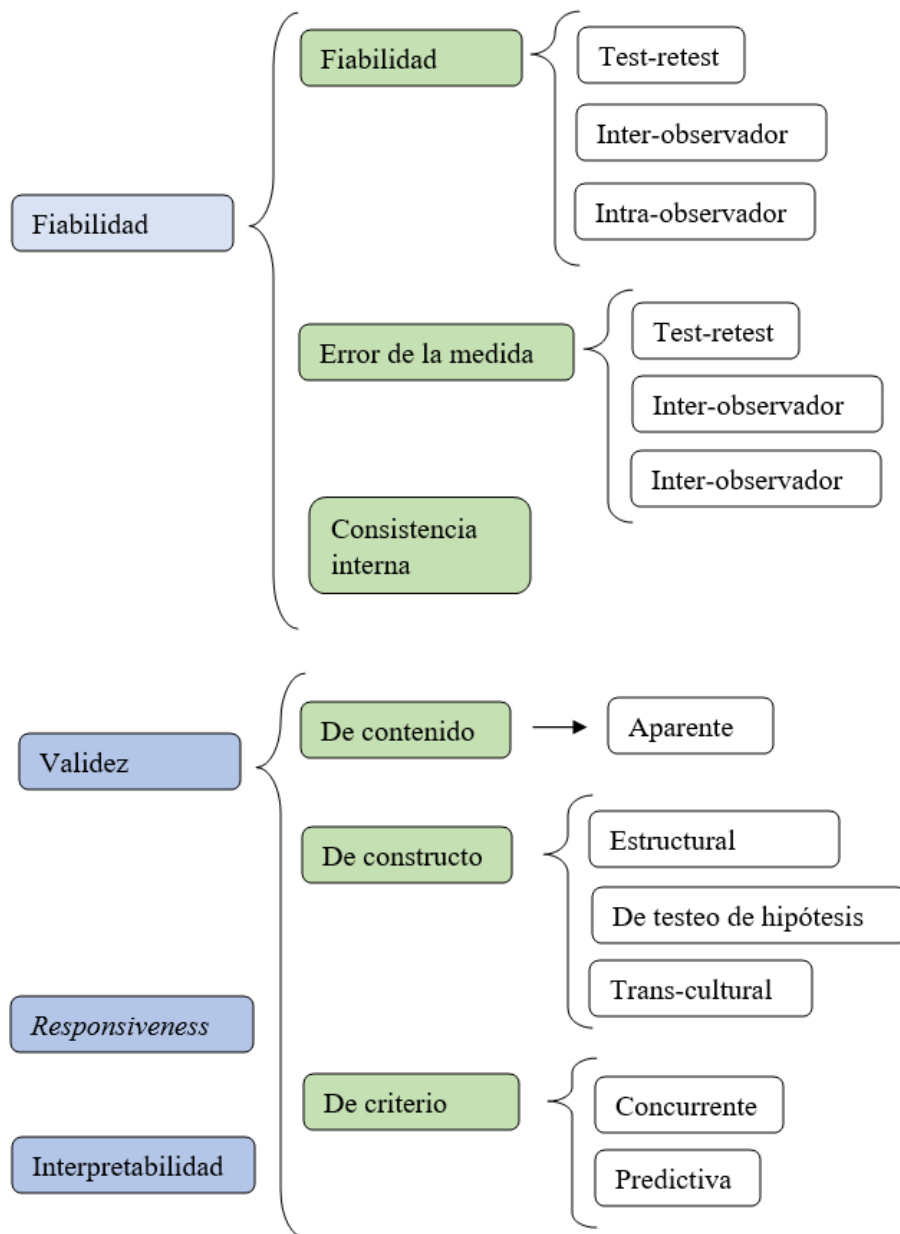


Figura 8: Taxonomía de las propiedades de medición de los instrumentos de tipo PROM acorde las directrices de COSMIN. Extraído de (Mokkink et al., 2010). Adaptado y traducido por el autor.

Aunque no se suele presentar como un tipo de fiabilidad, otra propiedad psicométrica de alta relevancia es la “sensibilidad al cambio” o *responsiveness*, que se define como la capacidad de un instrumento para detectar cambios en una variable de resultado a lo largo del tiempo en el constructo que se va a medir (Skare et al., 2014). Depende del tratamiento administrado, del tiempo de seguimiento, y refleja el cambio dentro de un

sujeto, entre sujetos y entre grupos. Un efecto estadísticamente significativo no siempre refleja un cambio significativo para el paciente, los médicos o los responsables de la toma de decisiones. El cálculo de la sensibilidad al cambio es el más difícil de lograr, debido al riesgo de alteración de numerosas variables que en ocasiones no pueden controlar ni el sujeto ni el investigador (Devji et al., 2021).

1.6. APLICACIÓN DE LOS INSTRUMENTOS

1.6.1. CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS INSTRUMENTOS

Los instrumentos de medición de variables en pacientes con EPD son de gran consideración en el ámbito clínico y de investigación si poseen capacidad para el diagnóstico, ya que la precocidad del diagnóstico es un elemento fundamental en la prevención de las complicaciones de cualquier enfermedad, siempre que estas sean evitables o controlables (L. M. Lee, 2010). En este caso concreto, un diagnóstico precoz puede mejorar el pronóstico de la DM gracias a la prevención de la ulceración, infección, y sobre todo de las amputaciones, debido a las tasas de complicaciones y mortalidad anteriormente mencionadas (Sanz-Corbalán et al., 2018).

Es por esto que en términos epidemiológicos, una cualidad fundamental para la elección o el descarte de un instrumento independientemente de su origen es que sea capaz de identificar a los que realmente padecen una condición (verdaderos positivos) y a los que no la padecen (verdaderos negativos) con una precisión determinada (Swift et al., 2020).

1.6.2. PARÁMETROS ESTADÍSTICOS PARA EL DIAGNÓSTICO Y EPIDEMIOLOGÍA

La capacidad de un instrumento para detectar correctamente a pacientes que padecen una condición se denomina sensibilidad; la capacidad para detectar correctamente a aquellos pacientes que no la padecen se denomina especificidad (Swift et al., 2020)

Para arrojar evidencia científica sobre la sensibilidad y especificidad de un instrumento para medir una o varias variables, siempre se ha de contar con una prueba de detección de referencia, que es comúnmente conocida como *gold standard*, considerada la mejor debido a su precisión y que en comparación con otras opciones, tiene más probabilidades

de identificar correctamente a las personas que padecen una condición y a las que no (Cardoso et al., 2014).

Cuando una prueba tiene una sensibilidad de 0,7 o del 70%, puede identificar correctamente al 70% de las personas que tienen la enfermedad, pero no alcanza a otro 30% que también la padecen; los que se conocen como falsos negativos. Una prueba que tiene una especificidad de 0,7 o del 70% puede identificar correctamente al 70% de las personas en un grupo que no tienen una enfermedad, pero identificará erróneamente al otro 30% de las personas que tampoco la padecen como portadoras de la enfermedad, estos se conocen como falsos positivos. Por esto, los valores del 100% son los perseguidos en investigación (Swift et al., 2020).

La sensibilidad y especificidad se calculan originalmente con la elaboración de lo que se conoce como “tablas de contingencia” o “tablas de 2x2” (Tabla 2), en las que en ambos ejes se disponen de forma ordenada la condición “positivo” y “negativo”. Para el cálculo de la sensibilidad hay que aplicar la fórmula $[a / (a+c)] \times 100$; mientras que para la especificidad se empleará $[d / (d+b)] \times 100$ (Trevethan, 2017).

Tabla 2: Fundamentos y estructura de una tabla de contingencias para el cálculo de la sensibilidad y la especificidad de los instrumentos de medición. Adaptado de (Trevethan, 2017).

		CONDICIÓN VERDADERA	
		Positiva	Negativa
CONDICIÓN PREDICHA	Positiva	Verdadero positivo	Falso positivo (error tipo 1)
	Negativa	Falso negativo (error tipo 2)	Verdadero negativo

Una vez conocida la sensibilidad y especificidad de un instrumento, existen tres valores calculados a partir de estas que ayudarán a clarificar la utilidad diagnóstica, ya que se pueden encontrar instrumentos con sensibilidad alta y especificidad baja y viceversa, haciendo difícil la interpretación del valor de un instrumento y la comparación entre varios instrumentos (Trevethan, 2017):

- Valor predictivo positivo (*positive predictive value*, PPV): indica cuán probable es que un paciente tenga la enfermedad dado que la prueba resulta positiva.
- Valor predictivo negativo (*negative predictive value*, NPV): indica cuán probable es que un paciente no tenga la enfermedad dado que la prueba resulta negativa.

- Razón de verosimilitud (*likelihood ratio*, LR): la razón entre la posibilidad de observar un resultado positivo en los pacientes con la enfermedad en cuestión *versus* la posibilidad de que se dé ese positivo en pacientes sin la patología. Suele aportar un valor positivo (LR+) y negativo (LR-) que se calculan con fórmulas diferentes (Silva Fuente-Alba & Molina Villagra, 2017).

El cálculo de estos 3 estadísticos se realiza según las siguientes fórmulas:

- $PPV = \text{Verdaderos positivos} / (\text{Verdaderos positivos} + \text{Falsos positivos})$
- $NPV = \text{Verdaderos negativos} / (\text{Verdaderos negativos} + \text{Falsos negativos})$
- $LR+ = \text{Sensibilidad} / (1 - \text{Especificidad})$
- $LR- = (1 - \text{Sensibilidad}) / \text{Especificidad}$

Al igual que la sensibilidad y especificidad, en el PPV, NPV y LR+ se buscan valores lo más cercanos posibles a 100. Sin embargo, el LR- es un valor negativo que hace más apto a un instrumento cuando su valor es más cercano a 0 (Trevethan, 2017).

Aunque un instrumento perfecto tendría una sensibilidad y especificidad del 100%, identificando siempre a todas las personas con la condición y nunca etiquetando incorrectamente a las personas sin ella, pocas medidas son así de precisas. La principal limitación de este método tradicional es la dependencia de un único criterio definido o de corte (*cut-off value*) para determinar un resultado verdadero positivo o negativo. El sesgo se crea cuando este criterio de corte se establece en un nivel inadecuado, debido a que el criterio no se determina a través de una investigación basada en evidencia, o cuando ese criterio no se puede generalizar en varias poblaciones o subgrupos. Es en este punto donde aparece un estadístico de gran valor: el área bajo la curva característica del operador-receptor (*Area Under the Curve of the Receiver-Operator Characteristic*, AUC-ROC) (Linden, 2006).

El análisis ROC permite conocer la sensibilidad y especificidad de un instrumento resumida en todo el continuo de sus posibles puntos de corte. Su cálculo implica primero obtener la sensibilidad y especificidad de cada sujeto de la muestra (es decir, los sujetos con y sin el diagnóstico) y luego graficar la sensibilidad frente a la especificidad - 1 en todo el rango de valores. Aunque la expresión gráfica es intuitiva, es necesaria su cuantificación, por lo que se calcula el parámetro estadístico de interés, denominado AUC-ROC. Los valores de dicha área se expresan utilizando un valor del 0,5 al 1, siendo

el 1 el máximo ideal estadístico. Normalmente el valor del AUC-ROC se acompaña de la expresión gráfica en forma de curva (Linden, 2006) (Figura 9).

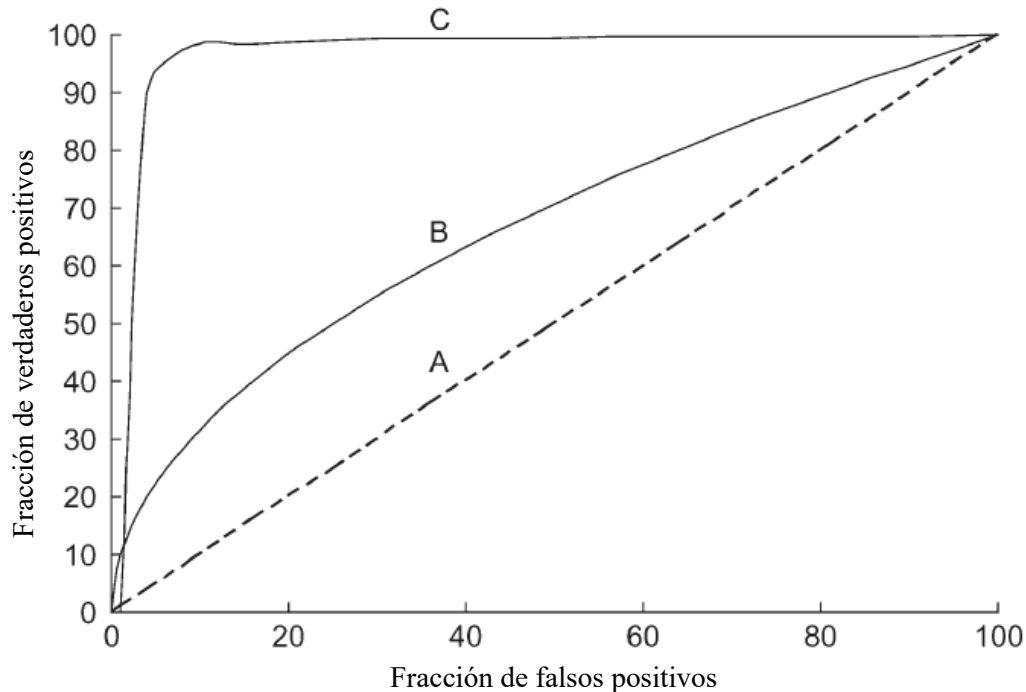


Figura 9: Ejemplo de una curva ROC que muestra 3 niveles hipotéticos. A) línea de discriminación nula ($AUC=0,5$), lo que indica que la validez del instrumento no es superior a la de lanzar una moneda al aire. B) Instrumento típico con un $AUC > 0,5 < 1$. C) Instrumento perfecto ($AUC=1$). Extraído y adaptado de Lalkhen y McCluskey (2008)

1.7. APLICACIÓN PARA LA PREVENCIÓN

En este contexto, interesa conocer el papel de los instrumentos de medición en la prevención de la EPD, la amputación y asegurar la supervivencia en la mayor medida posible. Para ello se debe explicar en qué punto del desarrollo de la enfermedad pueden servir dichos instrumentos en cuanto a los niveles de prevención, que se definen a continuación (Kisling & M Das, 2021):

- Prevención primordial

Consiste en la reducción de factores de riesgo dirigida a toda la población a través de un enfoque en las condiciones sociales y ambientales, siempre sustentado en una acción político-económica. Debido a que es la modalidad de prevención más temprana, a menudo está dirigida a los niños para disminuir la exposición al riesgo tanto como sea

posible. Un ejemplo de ello sería el mejorar el acceso de un vecindario a aceras seguras para promover la actividad física; esto, a su vez, disminuye los factores de riesgo de la DM.

- **Prevención primaria**

Consiste en medidas dirigidas a una población o individuo susceptible con el propósito de evitar que ocurra una enfermedad. Por tanto, su población objetivo son los individuos sanos. Limitan la exposición al riesgo o aumentan la inmunidad de las personas susceptibles a una enfermedad subclínica.

- **Prevención secundaria**

Enfatiza la detección temprana de la enfermedad y su objetivo son los individuos de apariencia saludable con formas subclínicas de la enfermedad. La enfermedad subclínica consiste en cambios patológicos, pero sin síntomas evidentes que se puedan diagnosticar en una visita médica. La prevención secundaria parte de la evaluación del paciente mediante instrumentos.

- **Prevención terciaria**

La prevención terciaria se dirige tanto a las etapas clínicas como a las de resultado de una enfermedad. Se implementa en pacientes sintomáticos y su objetivo es reducir la gravedad de la enfermedad y las secuelas asociadas. A diferencia de la prevención secundaria, esta tiene como objetivo reducir los efectos de la enfermedad una vez establecida en un individuo.

Los instrumentos de evaluación pueden cumplir su papel esencial en la prevención primaria, secundaria y terciaria. En el primer caso, los pacientes con DM pero que aún no sufren signos de neuropatía diabética o EAP debieran someterse a un examen periódico con el fin de identificar estos dos signos característicos de la EPD; en el segundo caso, pacientes que ya padecen estas condiciones deben ser sometidos a exámenes más frecuentes y exhaustivos con el fin de evitar la UPD; en el tercer y último supuesto, los esfuerzos de prevención irán dirigidos a evitar la amputación de miembros inferiores en pacientes que ya padecen una UPD. Por esto, son de gran interés aquellos instrumentos que tengan la capacidad de detectar signos y síntomas propios de la EPD y sus complicaciones, además de situaciones de riesgo para el paciente.

Existen muy pocos estudios científicos sobre pacientes con EPD que describan la efectividad de la prevención primaria y secundaria. Sólo un reducido número de ensayos clínicos y estudios prospectivos han examinado la efectividad de la prevención general (Barshes et al. 2017), aunque todos ellos enfocados hacia el gasto de recursos económicos directos e indirectos.

La implementación de los esfuerzos de prevención primaria para las complicaciones de la EPD es esporádica en la mayoría de los sistemas de salud, y los retrasos en el inicio de la prevención secundaria (tratamiento oportuno y adecuado) son comunes entre los pacientes con UPD (Barshes et al., 2013). El motivo de estas carencias no es claro, aunque un agravante es la incertidumbre sobre el impacto económico; sobre este asunto se ha diseñado un modelo en el que se demuestra la rentabilidad de la prevención primaria (Barshes et al. 2017).

Aunque no son numerosos los ensayos clínicos realizados sobre la eficacia de la prevención primaria en cuanto a su capacidad para prevenir ulceración y/o amputaciones, sí que lo son aquellos enfocados a estrategias de tratamiento de las UPD; estos últimos incluso son objeto de estudio en varios meta-análisis (Elraiyah et al., 2016; Sen et al., 2019).

Se han realizado estudios con resultados prometedores sobre la capacidad que posee un simple examen clínico para evitar amputaciones en pacientes con DM, aunque la evidencia aún no es suficiente para poner en valor la prevención primaria en dichos pacientes (Ang et al., 2017; Pérez-Panero et al., 2019).

1.8. EXPOSICIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Actualmente existen numerosos instrumentos para la medición de variables en pacientes con EPD. Tantos son estos instrumentos disponibles, que supone un desafío para el personal clínico e investigador el hecho de determinar cuál debe ser utilizado y en qué situación (A. Wang et al., 2020). Para determinar su utilidad, se deben conocer las variables que pueden medir los instrumentos y con cuánta validez y fiabilidad estadística lo hacen.

Para tomar una decisión respecto a la elección del instrumento más adecuado a nivel psicométrico, es necesaria la lectura crítica y el examen en profundidad de los estudios de validación. Son decisivas las cuestiones metodológicas como las características de la muestra sobre la que se realizó el estudio, la elección de parámetros estadísticos similares que faciliten el comparar unos estudios con otros o el conocimiento de todas las propiedades psicométricas relevantes (Dunn, 1996).

También son materia de estudio otras características inherentes al instrumento, más allá de su valor psicométrico y/o estadístico: coste, accesibilidad, tiempo empleado en su utilización, propiedades físicas, facilidad de manejo etc. Normalmente, estas características no son abordadas en los estudios científicos, y quedan a merced de la experiencia clínica o de los objetivos propuestos en futuros estudios. Un instrumento de medición, independientemente de su tipo, ha de ser válido, fiable, asequible, accesible, de rápida proporción de resultados, de tamaño reducido (o del mínimo número de ítems) e intuitivo en su manejo (Velentgas et al., 2013).

Una parte esencial del estudio de los instrumentos es el análisis de las variables que pueden medir. Para ponerlas en valor, es necesario atenerse a cuál es el impacto de su medición en el desarrollo de la patología, ya que algunas pueden ser de mayor valor clínico según el momento en el que se encuentre el paciente durante el curso de la enfermedad, por ejemplo: las variables relacionadas con el aporte sanguíneo son más relevantes clínicamente en pacientes con una IPD activa que en pacientes con una tasa de cicatrización favorable y sin complicaciones (C. Yang et al., 2013).

En materia de la EPD, es un problema latente el hecho de que un instrumento no mida las variables que realmente se vinculan a la patología: es frecuente encontrar instrumentos en la literatura científica disponible que han atravesado satisfactoriamente los procesos de validación, pero que originalmente no fueron diseñados para su uso en pacientes con EPD. A modo de ejemplo, el SF-36 es un PROM que evalúa la calidad de vida del paciente y que ha sido validado para su uso en pacientes diabéticos (Huang et al., 2008), pero no ha sido conformado para tener en cuenta características inherentes a los pacientes con riesgo de EPD.

En OCOMs también es frecuente este problema, pero si la validez estadística es considerable, esto aporta versatilidad al instrumento; por ejemplo, un OCOM

desarrollado para valorar la neuropatía en otra enfermedad, si posee validez para valorar la ND, supondrá una ventaja por su polivalencia (Gin et al., 2002; Wagenaar et al., 2017).

Los PROM son en su mayoría cuestionarios donde se evalúan variables como el estado de salud, la calidad de vida, los síntomas, el funcionamiento y la satisfacción con la atención o el tratamiento (Velentgas et al., 2013). Debido a su coste económico reducido y a su factible adquisición y distribución, permiten estudiar una muestra más amplia y con una distribución geográfica heterogénea en un tiempo relativamente corto (Williamson et al., 2002). Recientemente, una revisión sistemática abordó la problemática del reducido número de instrumentos de tipo PROM válidos y fiables que han sido diseñados acorde a las características inherentes a los pacientes con EPD (Pérez-Panero et al., 2021). El cuestionario DFSQ-UMA (Navarro-Flores et al., 2015) resultó ser uno de los más recomendables; consiste en 16 ítems cada uno con 5 posibles respuestas predefinidas, que se encargan de evaluar el grado de autocuidado del pie de los pacientes con DM, aunque sólo se encuentra adaptado para su empleo en población árabe, persa y francesa (García-Paya et al., 2019; Mahmoodi et al., 2021; Navarro-Flores et al., 2022). En dicha revisión sistemática se concluyó la necesidad de diseñar un instrumento apropiado y de la necesidad de adaptación transcultural de la mayoría. Los PROM actualmente disponibles no tienen en cuenta todos los componentes biopsicosociales y patológicos de la EPD siendo recomendable utilizar la combinación de varios PROM hasta que se desarrolle un cuestionario único y apto para este objetivo.

Por todos los problemas expuestos, se cree necesaria la exploración de todos los instrumentos disponibles en la literatura científica que se hayan empleado en la medición de variables en pacientes con situaciones vinculadas a la EPD, para conocer con precisión cuales de ellos son susceptibles ser utilizados debidamente para el diagnóstico, evaluación y seguimiento de los pacientes, y sobre todo, saber cuáles son sus límites de su empleo en pacientes con DM y/o EPD desde un enfoque preventivo.

1.9. BASES PARA LA REALIZACIÓN DE UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Las revisiones sistemáticas y metaanálisis son herramientas esenciales para resumir la evidencia de manera precisa y fiable. Poseen múltiples finalidades en el entorno clínico y de investigación: sirven como apoyo a la actualización de los clínicos; otorgan a los formuladores de política la evidencia para el juicio de los riesgos, beneficios y daños de los comportamientos e intervenciones de la atención; proporcionan un punto de partida en el desarrollo de las guías de práctica clínica; resumen investigaciones anteriores para poder justificar la financiación de nuevas investigaciones; y ayudan a los editores a juzgar los méritos de publicación de nuevos estudios (Liberati et al., 2009).

La importancia de seguir una metodología adecuada radica en que, desafortunadamente, existe evidencia que afirma que la información clave se informa de manera deficiente en las revisiones sistemáticas, lo que disminuye su utilidad potencial. Por ello deben informarse de manera completa y transparente para permitir a los lectores evaluar las fortalezas y debilidades de la investigación (Moher et al., 2008).

Las guías del Preferred Reported Items for Systematic reviews and Meta-Analysis (PRISMA) (Moher et al., 2009) se crearon para subsanar estas carencias y mejorar la calidad de las revisiones sistemáticas y metaanálisis (Figura 10).

La metodología de PRISMA consiste en una estrategia estratificada en 27 items agrupados según su correspondencia al título, resumen, introducción, métodos, discusión y financiación. Dichos ítems han de cumplirse en cada revisión sistemática o metaanálisis. Además, PRISMA consta de un diseño de flujograma por el que dejar guiar el cribado y la elegibilidad de los resultados de las búsquedas en base a 4 etapas:

- En la primera, se hace constar el número de artículos resultante de una búsqueda en las bases de datos de referencia. Aquí también se pueden incluir artículos a los que se ha tenido acceso mediante una fuente diferente, pero que ha de quedar especificada para declarar o no su validez.
- En el segundo, se eliminan los artículos que aparecen duplicados. Esto quiere decir que, si las diferentes bases de datos nos han proporcionado el mismo artículo de manera independiente, se han de simplificar. Tras esto, se realiza un

cribado en base al título, resumen y datos de publicación del artículo, acorde a los criterios de elegibilidad establecidos.

- En el tercero, se vuelve a realizar un cribado en el que se evalúan los textos completos de los documentos seleccionados, atendiendo en esta ocasión a la pregunta de investigación y a los criterios de elegibilidad.
- En el cuarto, se exponen los documentos finalmente seleccionados para proceder a su análisis cualitativo (en el caso de los metaanálisis, se realiza un análisis cuantitativo de los resultados).

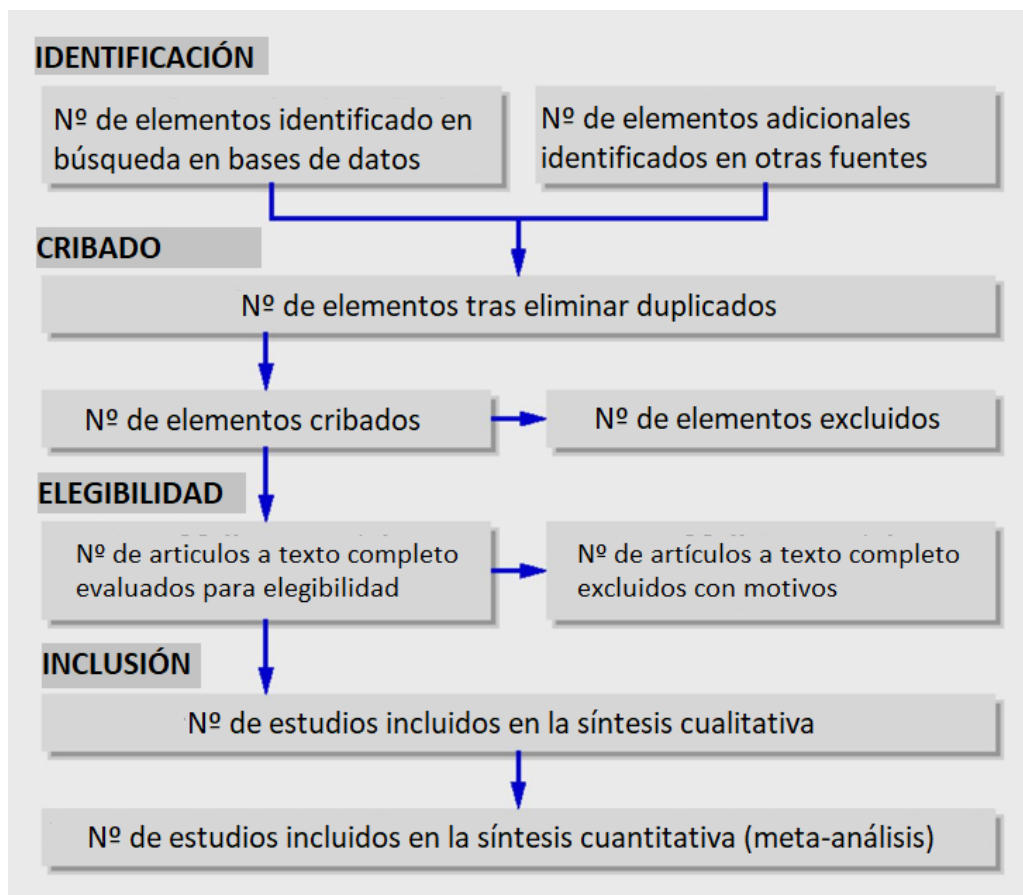


Figura 10: Metodología propuesta por PRISMA para la realización de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Adaptado de (Moher et al., 2009).

1.10. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

Debido a todo lo expuesto hasta ahora, se dan tanto contexto como precedentes suficientes para elaborar varias preguntas de investigación. Para ello, se siguió la estrategia PICO (*Patients, Intervention, Control and Outcomes*), en la que se deben definir los pacientes objetivo, la intervención a tener en cuenta (tratamiento o diagnóstico), la comparación con un placebo o con un *gold standard*, y los resultados buscados (Aslam & Emmanuel, 2010).

Como población diana se eligió a los pacientes que padecen DM y/o EPD. La intervención de interés en este caso se dirige al diagnóstico, específicamente en los instrumentos, marcadores o pruebas que midan variables relacionadas con el pie y/o el riesgo de padecer EPD. En este caso se tendrá en cuenta el *gold standard* utilizado en los estudios originales de validación de tales instrumentos, y los resultados que se analizarán serán aquellos que aporten los estudios de validación recién mencionados.

Por todo esto, las preguntas de investigación son:

1. ¿Cuántos instrumentos hay disponibles en la literatura científica que midan variables en pacientes con EPD o en pacientes con riesgo de padecer esta complicación y de qué tipo son?
2. Una vez seleccionados ¿cuáles son los más destacados y recomendables para su uso a nivel clínico y de investigación en base a sus propiedades psicométricas y demás cualidades?
3. ¿De qué forma se puede abordar el problema relativo a la ausencia de un PROM apto para pacientes con EPD o riesgo de padecerla?

2. OBJETIVOS

2.1. SOBRE LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN N°1

A.1 Realizar una revisión sistemática de la literatura científica disponible, en la que se identifiquen y analicen todos los instrumentos de medición que se han utilizado para calcular variables relacionadas con la EPD.

A.2 Clasificarlos según sean instrumentos de medición objetiva (OCOM), subjetiva (PROM) o cumplimentados por el clínico (ClinRO).

2.2. SOBRE LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN N°2

B.1 Realizar una exposición en base a las propiedades psicométricas de los instrumentos de tipo OCOM y ClinRO de forma independiente, que sirva de apoyo a la discusión sobre cuáles son potencialmente recomendables para su empleo en la práctica clínica y en materia de investigación

B.2 La elaboración de recomendaciones de uso de los instrumentos con la finalidad de incentivar la producción de nueva investigación que pueda resolver las carencias de los instrumentos analizados desde el punto de vista psicométrico.

2.3. SOBRE LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN N°3

C. Planificar el desarrollo de un cuestionario que subsane las deficiencias de los instrumentos disponibles actualmente.

D. Planificar la adaptación transcultural de los instrumentos de tipo PROM que abarquen de manera más completa los rasgos propios de los pacientes con riesgo de EPD o EPD activa.

Con la finalidad de estructurar el trabajo de investigación en base a los objetivos que se pretenden abordar (generados a partir de las preguntas de investigación), el presente trabajo se dividirá en 3 bloques:

- I. Realización de una revisión sistemática de los instrumentos que miden variables relacionadas con la EPD y análisis y discusión de las conclusiones sobre los instrumentos de tipo OCOM: consecución de los objetivos 2.1 y 2.2
- II. Análisis y discusión de los hallazgos sobre los instrumentos de tipo ClinRO: consecución del objetivo 2.2
- III. Adaptación y desarrollo de los instrumentos de tipo PROM: consecución del objetivo 2.3.

3. ANÁLISIS PSICOMÉTRICO DE LOS INSTRUMENTOS OCOM Y EXPLORACIÓN DE VARIABLES DE RESULTADO

3.1. METODOLOGÍA

3.1.1. PRIMER CRIBADO

Tras consenso entre los integrantes del equipo de investigación que ha participado en el desarrollo del presente trabajo, se acordó utilizar la estrategia definida por PRISMA (ver Apartado 1.4) y se definió la siguiente estrategia para realizar una búsqueda inicial exhaustiva en las bases de datos de referencia (Medline, Scopus, Cochrane, SCielo, PEDro y EMBASE):

((("foot" OR ("ankle" OR "ankle joint")) AND "diabet*") OR ("diabetic foot" OR ("diabetic" AND "foot")) AND ("assess*" OR "tools" OR "instrument*"))

Esta revisión sistemática fue registrada en PROSPERO (nº CRD42019118202). Una vez se obtuvieron los resultados de esta búsqueda y se eliminaron los artículos duplicados, se procedió a una selección subsecuente.

En dicha selección, tres investigadores con dilatada experiencia en el desarrollo de instrumentos de evaluación y revisiones sistemáticas, revisaron los títulos y resúmenes de todos los artículos de manera independiente, clasificándolos en incluidos o excluidos, todo ello con la ayuda de la herramienta Rayyan QCRI (Qatar Computing Research Institute, Qatar Foundation, Doha, Qatar), diseñada para la elaboración de revisiones sistemáticas. Los criterios de inclusión y exclusión fueron los siguientes:

- La inclusión tanto de estudios observacionales como experimentales y cuasi-experimentales. De igual modo, la inclusión de estudios de casos, estudios de casos-controles, estudios de cohortes, ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis.
- La inclusión de estudios en los que se utilicen instrumentos de medición de variables en pacientes con DM y/o EPD ya sea como parte de la metodología descrita en los estudios experimentales y observacionales; o como parte de los resultados de revisiones sistemáticas o metaanálisis que aparezcan en esta primera búsqueda.
- Estudios en los que la totalidad o parte de la muestra padecieran DM y/o EPD.
- Sin límites de fecha de publicación hasta diciembre de 2019.

- La exclusión de artículos cuyo idioma de publicación fuera diferente al inglés, español, italiano, francés, alemán y portugués.

En el caso de no existir acuerdo total entre los investigadores con respecto a los artículos incluidos y excluidos, se tomarán estos artículos conflictivos para consensuar en reunión a posteriori cuáles son propios de inclusión o exclusión, todo ello bajo una argumentación basada en el método científico.

3.1.2. SEGUNDO CRIBADO

Una vez se dispuso de los artículos seleccionados tras el consenso entre los investigadores, se organizó un análisis con el objetivo de extraer las variables de resultado exploradas en cada estudio, junto a los instrumentos de medición empleados sin reparar previamente en su tipo/clasificación. Para ello se realizó una lectura, específica de los apartados “Material y método” o “Metodología” de cada documento, y se listaron de forma organizada las variables y sus instrumentos de medición en una hoja de cálculo (Microsoft Excel 2021, Microsoft, Redmond, WA, EEUU). Las variables e instrumentos se recopilaron citando textualmente el enunciado de los estudios en los que aparecen en el primer cribado.

Seguidamente, se inició un proceso de búsqueda específico sobre cada instrumento con el objetivo de poder clasificarlos según su tipo; en este caso, se optó por dividirlos en PROM (instrumentos de medición reportados por el paciente), OCOM (instrumentos de medición objetiva) y ClinRO (instrumentos reportados por el clínico: escalas, baterías de tests etc.). Para esta búsqueda, se procedió al estudio individual de cada instrumento de medición en los que, utilizando las bases de datos de referencia (Medline, Scopus, Cochrane, SCielo, PEDro y EMBASE), se analizó su tipo de aplicación para así poder clasificarlos.

Se seleccionaron los siguientes criterios de inclusión: estudios observacionales, experimentales y cuasi-experimentales; estudios de casos y casos-contróles; estudios de cohortes; ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados. Sin límites de fecha de publicación hasta diciembre de 2019.

Los criterios de exclusión fueron los resultados de revisiones sistemáticas y metaanálisis y los estudios cuya muestra no estuviera compuesta parcial o totalmente por individuos con DM y/o EPD. Se descartaron los documentos cuyo idioma de publicación fuera diferente al inglés, español, italiano, francés, alemán y portugués.

Para ello, la estrategia de búsqueda fue emplear el término que identifica al instrumento estudiado en particular (ya sea su nombre completo o acrónimo) junto al término “AND assess* AND (diabet* OR diabetic foot). Por ejemplo:

“tuning fork AND assess* AND (diabet* OR “diabetic foot”)”

Nota: *tuning fork* significa “diapasón” en lengua inglesa.

La justificación para realizar esta clasificación no es otra que la de estructurar la revisión sistemática en pro de facilitar su comprensión y aplicación en futuras investigaciones y en el ámbito clínico. Seguidamente, se aislaron los instrumentos de tipo PROM en un grupo externo para la consecución de los objetivos propuestos (ver Apartado 2).

3.1.3. TERCER CRIBADO

Tomando los resultados obtenidos sobre los estudios sobre instrumentos OCOM se procedió a un estudio individual de cada instrumento empleando de nuevo las bases de datos de referencia, con el fin de hallar los estudios en los que se mostrasen las propiedades psicométricas de cada uno de ellos, pudiendo ser estas aportadas por un solo estudio de validación o por varios; p. ej.: cabe la posibilidad de tener en cuenta un estudio en el que se estudie la sensibilidad y la especificidad de un instrumento, a la vez que otro estudio diferente donde se analice tan sólo su fiabilidad.

La estrategia de búsqueda empleada fue acompañar el término que identifica a su instrumento, seguido de los operadores booleanos AND y/o OR, y las palabras clave VALID*, RELIAB*, PSYCHOMETR*, ACCURA* y DIABET* en el título o resumen del artículo. Como ejemplo, la búsqueda específica sobre el instrumento “monofilamento” sería:

Monofilament[Title/Abstract] AND (valid*[Title/Abstract] OR reliab*[Title/Abstract]
OR psychometr*[Title/Abstract] OR accura*[Title/Abstract]) AND
diabet*[Title/Abstract]

Basándose de nuevo en la metodología PRISMA, se realizó una revisión del título y *abstract* de cada uno de los resultados de la búsqueda, cerciorándose de que en dichos estudios se analizaran las propiedades psicométricas de validez y fiabilidad pertinentes. Para favorecer la legibilidad del presente trabajo, se decidió no incorporar los resultados de la búsqueda a modo de flujograma de cada uno de los elementos. Los estudios finalmente seleccionados quedarán reflejados a posteriori en tablas de resultados.

Los criterios de exclusión de los estudios de validación fueron: revisiones sistemáticas y metaanálisis; la ausencia de cálculo de los parámetros estadísticos vinculados a las tablas 2x2, (ver Apartado 1.3.3) y que el idioma de publicación de los estudios de validación fuera diferente al inglés, español, italiano, francés, alemán y portugués.

Los criterios de inclusión fueron que los sujetos que componían la muestra padecieran DM o EPD y la fecha límite de publicación de los estudios fue hasta diciembre de 2019.

3.1.4. CREACIÓN DE TABLAS

Para la correcta comprensión y exposición de los resultados obtenidos tras la exploración individual de los instrumentos, se decidieron realizar tablas en cuyas filas se dispusieron las denominaciones de los instrumentos, mientras que las columnas se rigieron mediante el siguiente modelo y orden:

“Nombre de la variable medida; nombre del instrumento; autor y año de publicación del estudio de validación; tipo de diabetes de la muestra; tamaño muestral (n) del estudio; sensibilidad; especificidad; PPV; NPV; LR+; LR-; AUC-ROC; *gold standard* utilizado en el estudio; grado de acuerdo con el *gold standard*; fiabilidad interobservador y fiabilidad intraobservador”.

Con el diseño de esta tabla se pretendió abarcar todos los datos y propiedades estadísticas relativos al tipo de instrumentos que se estudian. En este caso, no es pertinente el apoyo sobre las guías COSMIN ya que en los instrumentos OCOM presentan una simplicidad inherente estadísticamente hablando, en la que no tienen cabida las propiedades que proponen las guías COSMIN, sí las propiedades procedentes de tablas de contingencia 2x2 (ver Apartado 1.3.3.).

3.1.5. ANÁLISIS INDIVIDUAL DE VARIABLES E INSTRUMENTOS OCOM

Una vez dispuestos todos los datos expuestos en el apartado anterior, se realizó un análisis basado en la comparación entre instrumentos de tipo OCOM. Las comparaciones se basaron en 2 criterios:

1. El número de propiedades psicométricas conocido para cada uno: un instrumento X que posee propiedades de validez similares (en magnitud) a un instrumento Y, será considerado mejor si se conocen más propiedades (en cantidad) del instrumento Y, siempre y cuando su valor lo haga recomendable para su uso.
2. La magnitud de cada propiedad según la norma establecida acorde la tendencia en estadística actual (ver Apartados 1.3.3.2 y 1.3.4.2. En el caso de no haberse calculado, se atenderá a las propiedades de validez en el siguiente orden: LR+/-, PPV/NPV, sensibilidad/especificidad.

A modo subjetivo, después de poner en valor las cualidades estadísticas, se realizó un análisis crítico sobre el instrumento según las características inherentes a su disponibilidad, su coste económico, la complejidad de manejo, la curva de aprendizaje para su empleo, el tiempo en arrojar los resultados, y otras características tangibles como el peso, la facilidad de transporte o el riesgo para el paciente. También se tuvo en cuenta, en el caso de ser objeto de debate, el *gold standard* empleado para la validación de los instrumentos.

3.2.RESULTADOS

Con el objetivo de resumir los resultados del primer cribado y el proceso de selección de los artículos, estos se expresaron en forma de flujograma acorde a las pautas de PRISMA (Moher et al., 2009) (ver Figura 11).

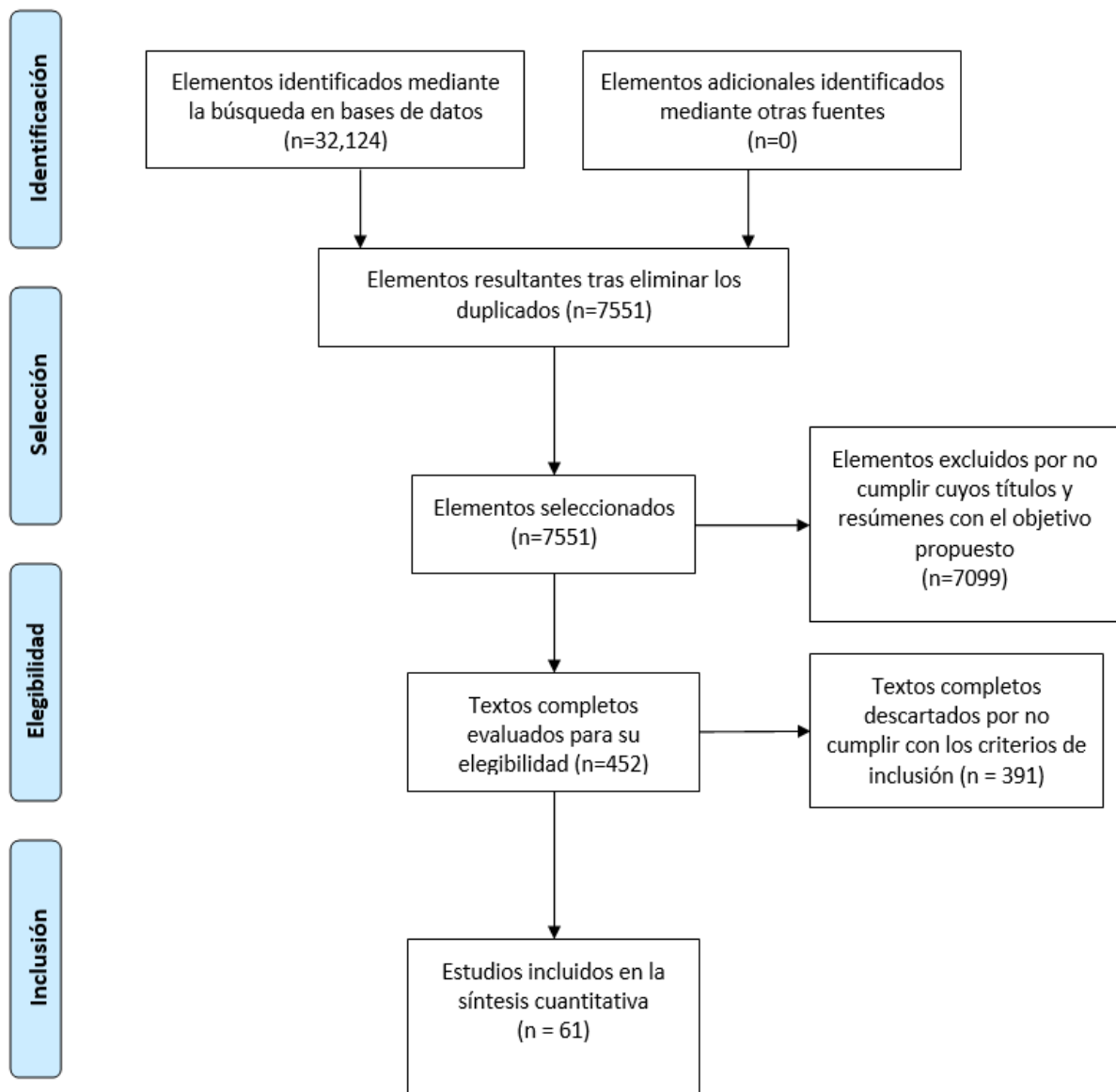


Figura 11: Flujograma en el que se detallan los resultados de la revisión bibliográfica mediante el esquema propuesto por PRISMA (Moher et al., 2009)

De los n=7551 resultados extraídos en la fase de “Selección”, se descartaron n=7099 tras el estudio individual de título y resumen por no atender a los criterios de inclusión y exclusión propuestos en el Apartado 3.1.1

De los n=452 estudios resultantes tras la fase de “Elegibilidad”, se realizó una lectura completa de todos los documentos y se volvió a realizar un cribado, esta vez atendiendo a los criterios de inclusión y exclusión definidos en el Apartado 3.1.3

Fueron $n=61$ los estudios incluidos finalmente como resultados. De estos estudios, fueron $n=32$ los que emplearon OCOM en su metodología y $n=29$ los que emplearon ClinRO. Y de ellos se extrajeron las variables de resultado totales medidas ($n=30$), junto a los instrumentos empleados para su medición ($n=100$).

Tras el análisis individual de estos instrumentos fundamentados en búsquedas en las principales bases de datos, se concluyó que, del total de instrumentos seleccionados, $n=44$ fueron de tipo OCOM; $n=42$ fueron de tipo ClinRO y $n=12$ fueron de tipo PROM, quedando estos últimos excluidos del análisis de propiedades psicométricas (ver Apartado 3.1.2).

De los 44 instrumentos de tipo OCOM seleccionados de entre los artículos incluidos en la revisión, en todos ellos se identificó al menos una de las 10 propiedades psicométricas expuestas en el Apartado 3.3.1.1. El estudio de validación que empleó la muestra de mayor tamaño fue el que validó el TCM 400 System ($n=381$) y el de menor tamaño muestral fue el que validó conjuntamente VisiTrak, TeleDiaFos y Silhouette Mobile ($n=16$). La sensibilidad y la especificidad fueron las propiedades psicométricas calculadas con mayor frecuencia, siendo conocido su valor para 33 instrumentos OCOM. El PPV y NPV se calcularon en 21 instrumentos y el LR+ y LR- en 13 y 12 instrumentos respectivamente.

La fiabilidad inter- e intraobservador fue la que se calculó con menor frecuencia (en 8 y 12 escalas, respectivamente).

La presentación de los resultados se estructuró *post-hoc* en tres tablas diferentes, divididas según el tipo de variable que mida el instrumento: variables relacionadas con la ND, relacionadas con la EAP y relacionadas con características de la UPD. Esto se realizó debido a que, al ser el número de instrumentos elevado y las variables fácilmente agrupables, se ayudaría a mejorar la comprensión de los resultados y se facilitaría su comparación.

En la Tabla 3 se muestran las variables relacionadas con la ND y los OCOM validados para su evaluación: en esta categoría se incluyeron 13 variables y 18 OCOM. La mayoría de las variables estaban relacionadas con la neuropatía periférica. Las variables relativas a los componentes autonómico y proximal de la neuropatía se ubican al final de la tabla.

En la Tabla 4 se muestran las variables relacionadas con PAD y los OCOM validados para su evaluación: en esta categoría se incluyeron 3 variables y 4 OCOM.

En la Tabla 5 se muestran las variables relacionadas con las características de la úlcera y los OCOM validados para su evaluación: en esta categoría se incluyeron 9 variables y 12 OCOM

Tabla 3: Variables relacionadas con la neuropatía diabética y las medidas de resultado clínico objetivo (OCOM) validadas para su evaluación.

VARIABLE	OCOM	AUT	TIPO	n	SENS (%)	SPEC (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	AUC-ROC (%)	GS	ACUERDO CON GS	INTERRATER	INTRATER	
Valoración de neuropatía periférica	Neuropad®	<i>Papanas et al., 2007</i>	2	120	93 a 100	97 a 100	–	–	–	–	–	Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)	tau-b= 0,848	–	–	
	Monofilamento 10-g	<i>Bracewell et al., 2013</i>	1/2	141	84	83	78	88	5,01	0,19	–	Neurotensiómetro	–	–	–	
	Neurotip	<i>Bracewell et al., 2013</i>	1/2	141	74	83	75	82	4,4	0,31	–	Neurotensiómetro	–	–	–	
	Diapasón 128 Hz	<i>Bracewell et al., 2013</i>	1/2	141	69	90	81	83	7,16	0,34	–	Neurotensiómetro	–	–	–	
	VibraTip	<i>Bracewell et al., 2013</i>	1/2	141	79	82	75	85	4,39	0,25	–	Neurotensiómetro	–	–	r= 0,88 (n=18)	
	NeurAppathy App	<i>May et al., 2016</i>	1/2	61	80	95	94	83	–	–	–	–	Precisión= 88%	–	–	
	DPN-Check	<i>Shibata et al., 2019</i>	1/2	57	86,5	43,8	–	–	–	–	–	0,582; 0,696	Velocidad de conducción del nervio sural (VCNS); Amplitud de conducción del nervio sural	r=0,81; r=0,62	ICC: 0,807; 0,783	ICC: 0,842; 0,877
	Tactile Circunferencial Discriminator (TDC)	<i>Vileikyte et al., 1997</i>	1/2	133	92,3	64,2	–	–	–	–	–	–	Biotensiómetro; Monofilamento 10g	r ² = 0,76; r ² =0,73	–	–
Presión parcial de oxígeno transcutánea (TcPO₂)	Sudoscan	<i>Jin et al., 2017</i>	2	60	88,2 a 89,8	41,2 a 46,9	–	–	–	–	0,61 a 0,713	Estudios de conducción nerviosa (ECN)	–	–	–	
	Footboard (FB)	<i>Bijli et al., 2017</i>	–	244	63 a 100	9 a 90	58 a 93	48 a 100	–	–	–	Monofilamento 10g; Diapasón 128 Hz	–	–	–	
	TCM 400 system	<i>Deng et al., 2014</i>	2	381	61,1	73,8	–	–	–	–	0,722	ECN	p<0,01	–	–	

Umbral de percepción de la corriente	Neurometer	<i>Masson et al., 1989</i>	1/2	121	–	–	–	–	–	–	–	Velocidad de conducción motora peroneal; Biotensiómetro; Termotensiómetro	CCP: (-0,66); 0,69; 0,69.	–	–
Valoración de neuropatía diabética de fibras pequeñas	Neuropad®	<i>Ponirakis et al., 2014</i>	1/2	127	68 a 83	49 a 80	26 a 54	44 a 95	1,33 a 4,15	0,21 a 0,65	0,60 a 0,85	MEDOC TSA II; Densidad y longitud de la fibra nerviosa corneal	–	–	–
	NerveCheck (solo percepción de frío)	<i>Ponirakis et al., 2016</i>	–	130	53; 67	82; 85	–	–	–	–	0,7; 0,78	Densidad de fibra nerviosa intradérmica y corneal, respectivamente	–	–	–
Valoración de neuropatía diabética de fibras grandes	Neuropad®	<i>Ponirakis et al., 2014</i>	1/2	127	64 a 83	50 a 64	26 a 63	39 a 91	1,39 a 1,94	0,32 a 0,67	0,66 a 0,73	ECN; Neurotensiómetro; NDS	–	–	–
	NerveCheck (solo percepción de vibración)	<i>Ponirakis et al., 2016</i>	–	130	88	82	–	–	–	–	0,84	VCNS	–	–	–
Valoración de la conducción nerviosa	Electromiografía (EMG)	<i>Shibata et al., 2019</i>	1/2	57	96,2	40,6	71,4	66,7	–	–	0,615; 0,721	DPN Check	–	ICC: 0,74-0,79	ICC: 0,52-0,88
Pérdida de sensación en el pie	Ipswich Touch Test	<i>Sharma et al., 2014</i>	–	331	78,3 a 81,2	93,9 a 96,4	81,2 a 89,9	92,8 a 96,9	12,9 a 15	0,05 a 0,23	0,87 a 0,97	Neuropen (monofilamento 10g)	–	–	–
	NerveCheck	<i>Ponirakis et al., 2016</i>	–	130	84	81	–	–	4,36	–	0,72 a 0,86	Neurotensiómetro; TSA-II-NeuroSensory Analyser	–	–	0,71-0,86
Umbral de percepción de vibración	Neurotensiómetro	<i>Bril et al., 1997</i>	–	152	–	–	–	–	–	–	–	ECN	r ² =0,228-0,307	–	–
	Vibratron	<i>Bril et al., 1997</i>	–	152	–	–	–	–	–	–	–	ECN	r ² =0,042-0,120	–	–
	NerveCheck	<i>Ponirakis et al., 2016</i>	–	130	88	82	–	–	–	–	0,82 a 0,84	VCNS; Potencial de acción del nervio sural	–	–	–
Dolor neuropático	NerveCheck	<i>Ponirakis et al., 2016</i>	–	130	40 a 70	68 a 84	–	–	–	–	0,7	Cuestionario McGill del dolor	–	–	–

Percepción del frío	NerveCheck	<i>Ponirakis et al., 2016</i>	–	130	53	82	–	–	–	–	0,7	Densidad de la fibra nerviosa intradérmica	–	–	–
Percepción del calor	NerveCheck	<i>Ponirakis et al., 2016</i>	–	130	56	81	–	–	–	–	0,71	Densidad de la fibra nerviosa intradérmica	–	–	–
Atrofia de la musculatura del pie	Ecografía	<i>Severinsen et al., 2007</i>	1/2	52	–	–	–	–	–	–	–	RMN	r ² =0,71-0,77	–	–
Valoración de neuropatía autonómica	Sudoscan	<i>Jin et al., 2017</i>	2	60	73,9 a 85,6	67,3 a 76,1	–	–	–	–	0,704 a 0,859	ECN	–	–	–
	Neuropad®	<i>Spallone et al., 2009</i>	1/2	51	73 a 82	27 a 75	24 a 44	85 a 91	1,13 a 2,92	0,34 a 0,67	0,71	“Respiración profunda, capacidad de incorporarse, maniobra de Valsalva and tests posturales de hipotensión”	–	–	–

Grado de validez externa con el gold standard (ACUERDO CON GS); área bajo la curva característica del operador del receptor (AUC-ROC); autores del estudio original (AUT); gold standard utilizado para la validez externa (GS); fiabilidad interobservador (INTER-RATER); fiabilidad intraobservador (INTRA-RATER); razón de verosimilitud positiva (LR+); razón de verosimilitud negativa (LR-) valor predictivo negativo (NPV); valor predictivo positivo (PPV); sensibilidad (SENS); especificidad (SPEC); tipo de diabetes (TIPO).

Tabla 4: Variables relacionadas con PAD y los OCOM validados para su evaluación.

VARIABLE	OCOM	AUT	TIPO	n	SENS (%)	SPEC (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	AUC-ROC (%)	GS	ACUERDO CON GS	INTER-RATER	INTRA-RATER
Enfermedad arterial periférica	Índice Tobillo Brazo (ITB)	<i>Tehan et al., 2015</i>	–	117	45,16	92,68	82,35	69,09	6,17	0,59	0,58	Ultrasonido dúplex color	–	–	–
	Índice Dedo Brazo (IDB)	<i>Tehan et al., 2015</i>	–	117	63,64	82,05	75	72,73	10,39	0,28	0,75	Ultrasonido dúplex color	–	–	–
Presión parcial de oxígeno transcutánea (TcPO2)	Novamatrix 800 monitor	<i>Ballar d et al., 1995</i>	1/2	55	98	44	91	80	–	–	–	–	Precisión: 90%	–	–
Medición de ITB	OMRON BP-203RPEIII	<i>Ma et al., 2017</i>	–	230	94,5	98,99	–	–	55,12	0,056	0,981	Eco-Doppler	k=0,928	–	–

Grado de validez externa con el gold standard (ACUERDO CON GS); área bajo la curva característica del operador del receptor (AUC-ROC); autores del estudio original (AUT); gold standard utilizado para la validez externa (GS); fiabilidad interobservador (INTER-RATER); fiabilidad intraobservador (INTRA-RATER); razón de verosimilitud positiva (LR+); razón de verosimilitud negativa (LR-) valor predictivo negativo (NPV); valor predictivo positivo (PPV); sensibilidad (SENS); especificidad (SPEC); tipo de diabetes (TIPO).

Tabla 5: Variables relacionadas con las características de la UPD y los OCOM validados para su evaluación

VARIABLE	OCOM	AUT	TIPO	n	SENS (%)	SPEC (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	AUC-ROC (%)	GS	ACUERDO CON GS	INTER-RATER	INTRA-RATER
Medición del área de la herida	ImageJ	<i>Aragón-Sánchez et al., 2017</i>	–	25	–	–	–	–	–	–	–	–	–	ICC= 1	ICC= 0,99
	SilhouetteMobile	<i>Foltynski et al., 2013</i>	–	16	–	–	–	–	–	–	–	Método elíptico	MAE= 1,7 a 4,5	–	–
	VisiTrak	<i>Foltynski et al., 2013</i>	–	16	–	–	–	–	–	–	–	Método elíptico	MAE= 1,8 a 3	–	–
	TeleDiaFos	<i>Foltynski et al., 2013</i>	–	16	–	–	–	–	–	–	–	Método elíptico	MAE= 1,7 a 12,9	–	–
Medición del volumen y área de la herida	3D Wound Assessment Camera	<i>Jorgensen et al., 2018</i>	–	47	–	–	–	–	–	–	–	Inyección de gel y cámara 3D	ICC= 0,975 ICC= 0,977	ICC= 0,946 a 0,999	ICC= 0,971 a 0,997
Evaluación de la infección del pie	Photographic Foot Imaging Device (PFID)	<i>Hazenberg et al., 2014</i>	–	38	57	86	73	76	–	–	–	Evaluación clínica	–	Icc= 0,44	ICC= 0,52 a 0,77
Diagnóstico de úlcera	PFID	<i>Hazenberg et al., 2010</i>	–	32	88	98	–	–	–	–	–	Evaluación clínica	Kappa= 0,87	ICC= 0,74 a 0,88	ICC= 0,91 a 1
Diagnóstico de callosidad	PFID	<i>Hazenberg et al., 2010</i>	–	32	69	89	–	–	–	–	–	Evaluación clínica	Kappa= 0,61	ICC= 0,52 a 0,73	ICC= 0,7 a 1
Diagnóstico de ausencia de signos	PFID	<i>Hazenberg et al., 2010</i>	–	32	90	90	–	–	–	–	–	Evaluación clínica	Kappa= 0,83	ICC= 0,62 a 0,73	ICC= 0,89 a 1
Severidad de la UPD	Fibrinógeno plasmático por inmunoturbidimetría	<i>Li et al., 2016</i>	–	152	80,9	82,6	78,6	89	–	–	0,858	Recuento de neutrófilos, leucocitos y proteína C reactiva	SCC= 0,614; 0,616; 0,705	–	–
Predicción del riesgo de ulceración	Imagen hiperespectral	<i>Yudovsky et al., 2011</i>	1/2	66	0 a 100	72 a 100	–	–	–	–	0,89	–	–	–	–
Diagnóstico de osteomielitis	Prueba <i>probe-to-bone</i>	<i>Morales-Lozano et al., 2016</i>	1/2	132	98,1	77,78	94,5	91,3	4,45	0,02	–	Cultivo histológico	Kappa=0,803	–	–
	Radiografía	<i>Nawaz et al. 2009</i>	–	110	63	87	60	88	–	–	–	Cultivo histológico	Precisión= 81%	–	–

[18F]-2-fluoro-2-deoxy-Dglucose (FDG)-por PET	<i>Nawaz et al. 2009</i>	–	110	81	93	78	94	–	–	–	Cultivo histológico	Precisión= 90%	–	–
RMN	<i>Nawaz et al. 2009</i>	–	110	91	78	96	57	–	–	–	Cultivo histológico	Precisión= 81%	–	–
Recuento leucocitario	<i>Ertugrul et al., 2006</i>	–	31	91	67	95	50	–	–	–	TC con contraste Tc99	–	–	–

Grado de validez externa con el gold standard (ACUERDO CON GS); área bajo la curva característica del operador del receptor (AUC-ROC); autores del estudio original (AUT); gold standard utilizado para la validez externa (GS); fiabilidad interobservador (INTER-RATER); fiabilidad intraobservador (INTRA-RATER); razón de verosimilitud positiva (LR+); razón de verosimilitud negativa (LR-) valor predictivo negativo (NPV); valor predictivo positivo (PPV); sensibilidad (SENS); especificidad (SPEC); tipo de diabetes (TIPO).

3.3.DISCUSIÓN

3.3.1. INSTRUMENTOS PARA LA MEDICIÓN DE VARIABLES EN ENFERMEDAD DE PIE DIABÉTICO

Hasta la fecha de realización de la revisión, no se habían encontrado trabajos de investigación en la literatura científica que se centraran en los instrumentos de medición de variables de resultado en pacientes con EPD.

Esta revisión primaria, que dará lugar a las posteriores búsquedas definidas en a lo largo del Apartado 3.3 es el único precedente posible a la enumeración de los instrumentos, dada la ausencia de protocolización o herramientas online que permiten extraer las variables e instrumentos de estudios observacionales y experimentales.

A la hora de recopilar las variables de resultado, se ha encontrado una gran heterogeneidad debido a la falta de acuerdo para enunciarlas. Muestra de ello son las diferentes nomenclaturas que han sido halladas para expresar una misma variable; diferentes estudios han utilizado las expresiones “valoración de neuropatía diabética” (Ponirakis et al., 2014), “valoración de neuropatía periférica” (Bracewell et al., 2012) y “pérdida de la sensibilidad en el pie” (Sharma et al., 2014), lo que, lejos de considerarse como 3 variables diferenciadas, parece razonable agrupar como una misma. Sin embargo, en el presente trabajo se ha decidido no realizar agrupaciones por parte del grupo investigador, ya que la intención metodológica de los autores de los estudios originales no debe verse alterada.

También se ha observado la existencia de varios instrumentos para la medición de una misma variable, lo que probablemente surja de una sobreproducción a nivel de literatura científica en el intento de obtener mejores resultados con un nuevo determinado instrumento. Este problema pretende ser abordado en los posteriores apartados donde se compararán entre sí.

El proceso de recopilación/clasificación de los instrumentos utilizados para medir variables de resultado fue de un elevado consumo de tiempo, puesto que requirió la lectura completa de los estudios resultantes para clasificarlos a posteriori según el criterio del equipo de investigación y la evidencia actual (Powers et al., 2017) en OCOM, PROM y ClinRO. Por ello, a modo de prospectiva, se anima a los investigadores en ciencias

médico-biológicas a indicar con claridad de qué tipo es el instrumento empleado en su metodología, para así facilitar las labores de búsqueda a otros investigadores.

El término de búsqueda *diabetic foot* fue motivo de malinterpretación en los resultados de los estudios, ya que, pese a que actualmente se considera EPD a los pacientes con una UPD activa (Netten et al., 2020), previamente no existía tal grado de acuerdo, llegando a considerar algunos autores a la EPD como “una variedad de anomalías en los pies como resultado de una combinación de neuropatía, macroangiopatía, movilidad articular limitada y alteraciones metabólicas en pacientes con DM” (Bakker, 1999). Debido a esto, se ha decidido incluir en la muestra estudios realizados sobre pacientes con una UPD activa o con riesgo de padecerla por poseer neuropatía diabética y/o EAP vinculada a la DM.

3.3.2. VARIABLES Y OCOM PARA LA EVALUACIÓN DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

Neuropad® presenta una alta validez para la medición de la neuropatía de fibras nerviosas pequeñas (con sensibilidad y especificidad de hasta 83% y 80%, respectivamente) y neuropatía de fibras nerviosas grandes (con sensibilidad y especificidad de hasta 83 % y 64%, respectivamente) (Ponirakis et al., 2014). La neuropatía de fibras pequeñas es una manifestación precoz del componente autonómico de la neuropatía diabética, haciendo de Neuropad® una herramienta potencialmente válida para detectar también esta variante de la neuropatía diabética (Malik et al., 2011). Sin embargo, no existe evidencia científica sobre su fiabilidad inter- e intraobservador. También fue el OCOM con mayor sensibilidad y especificidad en este subgrupo para la variable “estadificación de la neuropatía periférica”(Papanas et al., 2007).

Neuropad® consiste en un parche de aplicación tópica compuesto por un adhesivo hipoalergénico de poliacrilato y una almohadilla indicadora de viscosa impregnada con solución de CoCl₂. Se aplica a la planta de cada pie como un apósito adhesivo y se deja actuar durante 10 minutos. La almohadilla es de color azul al inicio y debe volverse rosa en presencia de humedad por sudoración para indicar un resultado normal (negativo). Si el parche permanece azul o si se vuelve azul/rosado, el resultado es positivo, denotando una disfunción de las glándulas sudoríparas causada por la neuropatía diabética (Lorenzini et al., 2020) (Figura 12).



Figura 12: Test Neuropad® negativo (izquierda) y positivo (derecha) basados en los cambios de color del reactivo que incluye el test (Lorenzini et al., 2020).

El instrumento NerveCheck® es válido para la medición de más variables de resultado que cualquier otro OCOM en este subgrupo (cinco), aunque sus propiedades psicométricas muestran heterogeneidad dependiendo de la variable seleccionada: sus valores de sensibilidad y especificidad más bajos son para la evaluación del dolor neuropático y sus valores más altos para la evaluación de la neuropatía diabética de fibras nerviosas grandes (Ponirakis et al., 2016).

NerveCheck® está diseñado para evaluar el umbral de percepción de vibración, frío, calor y el umbral de dolor por calor (Figura 13). Aplica una serie de estímulos predefinidos en una amplia gama de intensidades a la piel utilizando un método progresivo; para cada estímulo, el sujeto informa si el estímulo fue percibido o no o si fue doloroso o no. Este método no depende del tiempo de reacción del sujeto y los umbrales para las cuatro modalidades se establecen en 9 a 13 minutos.



Figura 13: Aspecto visual de Nervecheck® cuyas dimensiones son 9,5 cm × 6,1 cm × 23,6 cm y su peso es de 325g (Ponirakis et al., 2016).

La validez externa de Neuropad® y de NerveCheck® se ha calculado tomando como *gold standard* la densidad y longitud de la fibra nerviosa corneal, alegando su capacidad para detectar neuropatía con mayor precocidad en comparación con cualquier otro método (Zhou et al., 2022). A diferencia de Neuropad®, sí se han estudiado las propiedades de fiabilidad intraobservador de NerveCheck® (ICC de 0,71 a 0,86), por lo que es más recomendable priorizar el uso de este último.

El único OCOM encontrado en la revisión para la valoración específica del componente autónomo de la neuropatía diabética fue Sudoscan®, un método no invasivo para la medición cuantitativa de la capacidad sudomotora local basada en iontoforesis inversa y cronoamperometría. Neuropad® también fue validado para esta medición, aunque este no utilizó un *gold standard* de calidad en su estudio de validación (Spallone et al., 2009).

Para el uso de Sudoscan®, el sujeto al que se va a medir debe colocar las palmas de las manos y las plantas de los pies sobre electrodos de bajo voltaje (<4 V) durante aproximadamente 2 minutos (Figura 14) y se aplica corriente continua a los electrodos, lo que estimula las glándulas sudoríparas y conduce a la extracción de iones de cloruro del sudor. El contacto entre los iones y los electrodos produce una reacción electroquímica. La función sudomotora de cada palma y planta se presenta como una conductancia electroquímica de la piel medida en micro-Siemens (μS) (Zhu et al., 2016).

Pese a confirmarse como un instrumento de alta validez (AUC-ROC de 0,704 a 0,859), se desconocen sus propiedades de fiabilidad inter- e intraobservador. El *gold standard* utilizado para calcular las propiedades de validez de Sudoscan® fueron estudios de conducción nerviosa, lo que aumenta la calidad del estudio a nivel metodológico. Sudoscan® también ha sido estudiado con éxito para la medición de la neuropatía autónoma propia de otras enfermedades como la polineuropatía amiloide (Zouari et al., 2019) o la enfermedad de Parkinson (Xu et al., 2019).



Figura 14: Presentación típica del instrumento Sudoscan®, con dos plataformas para manos y pies y un monitor para el procesamiento de la información recogida (Zhu et al., 2016)

El Footboard System® fue el OCOM con mayor sensibilidad, PPV y NPV en este grupo, aunque estos valores dependen de las variantes del instrumento utilizadas: por ejemplo, la variante de grosor de 3 mm tiene una sensibilidad de 100% y especificidad de 9%, mientras que la variante de 1 mm tiene una sensibilidad del 63%, pero una especificidad del 90% (Bijli et al., 2017). Esta heterogeneidad en cuanto a las propiedades psicométricas sumada a la falta de literatura científica disponible sobre este OCOM, juega en detrimento de la recomendación de este instrumento.

El monofilamento de 10g (o de Semmes-Weinstein) y el diapasón de 128 Hz -en este orden- fueron los OCOM más estudiados según el Apartado 3. En comparación con el

mismo *gold standard* (neurotensiómetro), el diapasón demostró mayor especificidad (90%) que el monofilamento (83%) y el monofilamento demostró mayor sensibilidad (84%) que el diapasón (69%) (Bracewell et al., 2012). Existen otras patologías cuyos cuadros clínicos incluyen la neuropatía periférica con una manifestación similar a la de los pacientes con DM, por ejemplo, en la lepra. En esta población, el monofilamento de 10g posee una sensibilidad menor (38%) y una mayor especificidad (91%) para el diagnóstico de este tipo de neuropatía que en la neuropatía diabética (Wagenaar et al., 2017).

El uso generalizado en el entorno clínico del monofilamento de 10g para la evaluación de la neuropatía diabética se debe a su bajo coste económico, características físicas, sencillez y rapidez en su empleo, además de sus notables propiedades psicométricas. Sin embargo, según un metaanálisis (F. Wang et al., 2017) no se recomienda su uso por su baja validez externa y porque los estudios disponibles donde se emplea para el diagnóstico de DPN variaron mucho en cuanto a su metodología, y aún se está explorando un protocolo óptimo que debe quedar en consenso para su aplicación global -los puntos de aplicación en el pie de la prueba varían en cada estudio (ver Figura 15) (Schaper et al., 2020; Q. Zhang et al., 2018)-, por tanto, no sería considerado un OCOM de elección preferente. Otros estudios no recomendaron su uso en población infantil con DM1 debido a su baja fiabilidad interobservador (Hirschfeld et al., 2015).

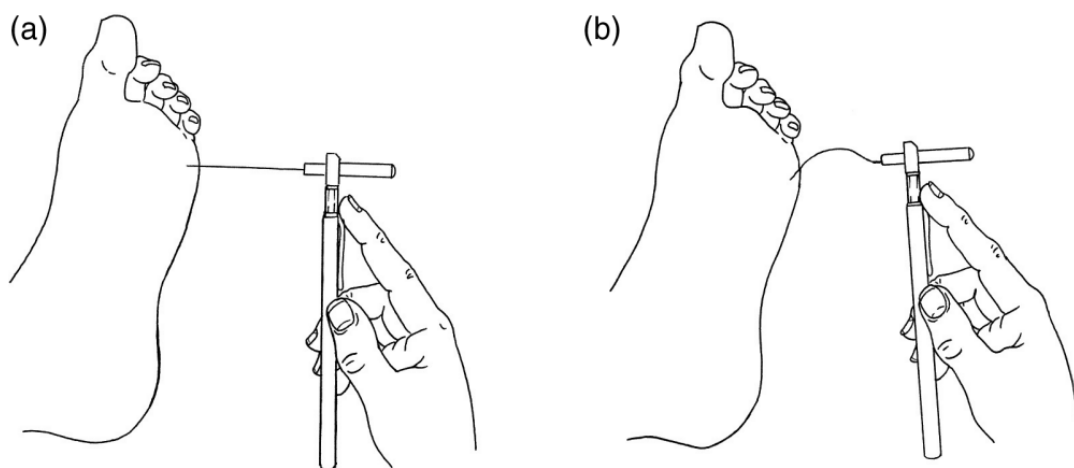


Figura 15: Método de aplicación del test del monofilamento de 10g (o de Semmes Weinstein). Se debe privar al paciente de ver el sitio y el momento de aplicación del test; se aplica el monofilamento perpendicular a la piel en la zona a testear y se comprime hasta doblarlo durante 2 segundos (Schaper et al., 2020)

Aunque la neuropatía diabética proximal es referida y descrita en numerosos textos científicos (Baba, 2001; Brannagan et al., 1999; Diaz & Gupta, 2022; Haubenberger et al., 2004), sólo se ha descrito un instrumento para su medición indirecta basada en la atrofia de la musculatura medida mediante ecografía (Severinsen et al., 2007). Probablemente, este subtipo de neuropatía no ha suscitado especial interés en la comunidad científica debido a que no se ha descrito una fisiopatología de la amiotrofia relacionada con el deterioro del tejido nervioso, sino con vías metabólicas independientes (Giha et al., 2022).

3.3.3. VARIABLES Y OCOM PARA LA EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

Para este importante componente de la EPD, se encontraron el menor número de instrumentos y de variables medidas. Los OCOM en cuestión fueron: el índice tobillo-brazo y el índice dedo-brazo medidos con manguito, fotopleletismografía y Eco-Doppler; un monitor Novamatrix® 800 y un tensiómetro OMRON® BP-203RPEIII.

El monitor Novamatrix 800® (Figura 16) tuvo los valores más altos de sensibilidad, PPV y NPV para la medición de la TcPO₂, pero también la especificidad más baja (Ballard, 2007). La TcPO₂ (presión de oxígeno transcutánea) es un método no invasivo que determina la tensión de oxígeno expresada en mmHg que se distribuye desde la piel local mediante electrodos de tipo Clark que sirven como sensor de gas. Al aumentar la temperatura de la piel hasta 43-44°C, se produce una vasodilatación capilar que permite el flujo de la sangre arterial (congestión arterial) y la tensión de oxígeno en esta región de la piel se aproxima a la tensión de oxígeno de las arterias periféricas (Ueno et al., 2010).

La medición de la TcPO₂ evalúa objetivamente el suministro de sangre a la piel (en este caso del pie) en función de su oxigenación, que es responsable de mantener la integridad de la barrera cutánea (Ladurner et al., 2010). También ha sido propuesta por algunos autores como variable diagnóstica de la neuropatía diabética periférica debido a su origen en la microangiopatía (Nabuurs-Franssen et al., 2002) (ver Apartado 1.1.2), aunque tiene menor sensibilidad (61,1%) en comparación con la evaluación de la EAP (Deng et al., 2014).



Figura 16: Monitor Novamatrix 800® para la medición de la TcPO2 con tres electrodos de tipo Clark. Extraído de (Ballard, 2007).

Tanto el ITB como el IDB son técnicas no invasivas de evaluación vascular (Rooke et al., 2011). El ITB se realiza midiendo la presión arterial sistólica de ambas arterias braquiales y de las arterias pedias y tibial posterior después de que el paciente haya estado en reposo en posición supina durante 10 minutos. Las presiones sistólicas se registran con un instrumento Doppler portátil de 5 o 10 mHz. Se calcula un ITB para cada miembro, y se determina tomando la presión más alta de las 2 arterias en el tobillo, dividida entre la mayor de las dos mediciones de presión sistólica braquial (Hageman et al., 2021). El IDB se realiza acorde a la misma metodología, pero utilizando un manguito de presión específico para el primer dedo. El resultado de la fórmula se interpreta según la Tabla 6.

Tabla 6: Interpretación del ITB según los valores obtenidos de la fórmula. Adaptado de la web de la Universidad de Stanford (EEUU) (Ankle Brachial Index, n.d.)

Valor ITB	Interpretación
>1,4	Calcificación arterial
1,0 – 1,4	Normal
0,9 – 1,0	Aceptable
0,8 – 0,9	EAP leve
0,5 – 0,8	EAP moderada
<0,5	EAP severa

Según la revisión inicial, el Índice Tobillo-Brazo (ITB) calculado con eco-Doppler y esfigmomanómetro fue el OCOM más utilizado, aunque en el estudio de validación mostró baja sensibilidad (45,16%).

Existe una gran variabilidad y numerosas discrepancias conforme a la validez y fiabilidad del ITB y el IDB en pacientes con DM: aunque el ITB se usa más ampliamente, se ha demostrado que tiene limitaciones significativas en presencia de EAP relacionada con la DM, como la incapacidad para la medición a nivel distal y la baja precisión en presencia de calcificación arterial (Potier et al., 2009). Esta afirmación también es apoyada por otro estudio en el que no se evidencian diferencias entre el ITB y el IDB para el diagnóstico de EAP en pacientes diabéticos salvo que exista calcificación arterial ($ITB > 1,3$), en cuyo caso se recomienda la valoración del IDB (Brooks et al., 2001). Con la intención de disminuir la variabilidad en su medición, se realizó un estudio que evaluó la validez de un esfigmomanómetro híbrido (OMRON HEM-907®) frente a un esfigmomanómetro clásico para el cálculo del ITB en pacientes con DM, y obtuvo una sensibilidad del 77,5% y una especificidad del 98,2% (Bundó et al., 2013).

Si bien existe alguna evidencia de que el IDB tiene mayor sensibilidad en presencia de neuropatía diabética, posee menor especificidad que el ITB en grupos con DM sin complicaciones y en poblaciones de control (Williams, Harding y Price, 2005). En base a los resultados de la revisión, el IDB medido con esfigmomanómetro clásico y eco-Doppler en pacientes con diabetes tiene un AUC-ROC mayor que el ITB (0,75 frente a 0,58) (Tehan et al., 2016).

Para el cálculo del IDB, la fiabilidad inter- e intraobservador posee un ICC=0,77 y 0,75 respectivamente (Romanos et al., 2010). La fiabilidad interobservador del ITB es ligeramente menor en personas con DM (ICC=0,78) que en personas sanas (ICC=0,82) (Casey et al., 2020), mientras que no se disponen de datos sobre la fiabilidad intraobservador del mismo.

El OMRON BP-203RPEIII® (Figura 17) es un dispositivo electrónico validado para el cálculo del ITB mediante oscilometría automática, y muestra una excelente AUC-ROC (0,981) (Ma et al., 2017). Este método de cálculo del ITB ya ha sido confirmado a posteriori como una gran alternativa a los métodos clásicos y manuales, ya que, además

de la precisión *per se* del método, deja de existir la variabilidad que pudiera ser inducida por un examinador (Hageman et al., 2021).



Figura 17: Presentación típica del instrumento OMRON BP-203RPEIII®. Extraído del sitio web oficial de OMRON®.

Tanto por sus propiedades psicométricas como por el resto de las cualidades ajenas a la psicometría, en un entorno clínico habitual se recomienda el uso del ITB con un esfigmomanómetro híbrido como primera barrera diagnóstica. Si el ITB es $>1,3$, se debe proceder a la medición del IDB para confirmar la gravedad del paciente.

Pese a las altas cualidades estadísticas de la oscilometría automática (para medir el ITB), la medición de la TcPO₂ con el monitor Novamatrix® 800 debe tomar preferencia debido a que el ITB de por sí no es un índice lo suficientemente preciso para diagnosticar la EAP (Tehan et al., 2016). Las principales desventajas de estos dos OCOM son el coste económico y sus dimensiones, que dificultan el transporte y manejo de estos. Dado que la TcPO₂ es una variable polivalente con capacidad diagnóstica en la neuropatía diabética y en la curación de las heridas en pacientes con pulsos no palpables (Ladurner et al., 2010), los OCOMs válidos para medir esta variable son de excelente utilidad en un entorno clínico y científico.

3.3.4. VARIABLES Y OCOM PARA LA EVALUACIÓN DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO

Se encontraron un total de 10 variables de resultado relacionadas con las UPD y 13 OCOM para su medición. El OCOM con mayor AUC-ROC ($=0,89$) fue el dispositivo de imagen hiperespectral, dependiendo de los porcentajes de oxihemoglobina y desoxihemoglobina tomados como valores de corte (Yudovsky et al., 2011).

La variable más estudiada, es decir, la medida por el mayor número de OCOMs fue el diagnóstico de osteomielitis, para la que se validaron 5 instrumentos: el *probe-to-bone*, la radiografía, el FDG-PET, la resonancia magnética y el recuento leucocitario. A excepción de la última, todas fueron validadas con el mismo *gold standard*: el estudio de anatomía patológica tras biopsia.

La prueba *probe-to-bone* consiste en introducir un hisopo metálico quirúrgico y estéril en la úlcera (ver Figura 18) y se considera positiva si se siente una superficie dura y arenosa en el interior, es decir existe exposición del hueso y los tejidos circundantes con el exterior; para heridas grandes, esto puede requerir una exploración más cuidadosa y técnica. Desde que se informó por primera vez en 1995, ha habido diversos informes sobre la precisión de la prueba, y una revisión sistemática reciente realizada exclusivamente sobre esta prueba, ha informado buenas propiedades psicométricas (Lam et al., 2016).



Figura 18: Realización de la prueba *probe-to-bone* en una UPD (Malhotra et al., 2014).

La prueba *probe-to-bone* fue la de mayor sensibilidad (98,1%), sin embargo, se desconocen los valores de fiabilidad intraobservador (Morales Lozano et al., 2010), y el único estudio disponible sobre la fiabilidad interobservador ofrece los resultados de manera escueta y sobre una muestra limitada ($n=37$), aunque estos son prometedores ($\kappa=0,84$) (Álvaro-Afonso et al., 2014). Se ha estudiado su uso en combinación con la radiografía, obteniendo excelentes valores de sensibilidad y especificidad (97% y 92% respectivamente). Además, se analizaron las propiedades psicométricas de la prueba *probe-to-bone* aislada y se hallaron valores también excelentes sobre una muestra mayor con respecto a la de los resultados hallados en el presente trabajo de investigación (sensibilidad=95% y especificidad=93%) (Aragón-Sánchez et al., 2011).

De los otros 5 OCOM estudiados para el diagnóstico de osteomielitis, 4 de ellos son pruebas de imagen de diferente complejidad y la restante fue el recuento leucocitario. Los OCOM de mayor sensibilidad fueron la resonancia magnética y el recuento leucocitario (91% en ambas), mientras que la de mayor especificidad fue la FDG-PET (93%); no se calculó el AUC-ROC para ninguno de los OCOMs hasta ahora mencionados. Puesto que estas pruebas requieren mayor tiempo y recursos que la prueba *probe-to-bone*, se recomienda el uso de esta última debido a su potencia estadística y su simplicidad.

El dispositivo digital de fotografía del pie (PFID) fue el OCOM validado para la medición de la mayoría de las variables: infección de úlcera, diagnóstico de úlcera, diagnóstico de hiperqueratosis y ausencia de signos de riesgo en la piel (Hazenberget al., 2010). Pese a su versatilidad, su aplicación se limita al telediagnóstico, ya que las evaluaciones in situ realizadas por profesionales de la salud prevalecen debido a la influencia de la percepción de los sentidos (Hofmann-Wellenhof et al., 2006).

El monitor de evaluación de heridas en 3D (3DWAM®) obtuvo excelentes resultados del análisis estadístico en cuanto a validez externa ($ICC=0,997$) y fiabilidad inter- e intraobservador ($ICC = 0,999$ y $0,997$, respectivamente); además, el estudio de validación incluyó también en su muestra heridas quirúrgicas, traumáticas y úlceras por presión. Su empleo consiste en la medición en 3D de la herida para obtener sus dimensiones y volumen, junto a otras características como la textura y los colores del tejido (ver Figura 19) (Jørgensen et al., 2018). Otro de los OCOM de esta revisión validado para la medición de la superficie de la úlcera es ImageJ®, que presentó una fiabilidad interobservador perfecta ($ICC=1$) y una fiabilidad intraobservador excelente ($ICC=0,99$) pero no se

sometió a un proceso de validez externa, por lo que se recomienda el uso de 3DWAM® para la medición de esta variable. Los OCOM SilhouetteMobile®, Visitrak® y TeleDiaFos® fueron validados con un *gold standard* menos preciso, una muestra escasa (n=16) y no se proporcionó información sobre su fiabilidad (Foltynski et al., 2013), por lo que se precisa de un estudio más profundo de estos 3 OCOM para poder recomendarlos.

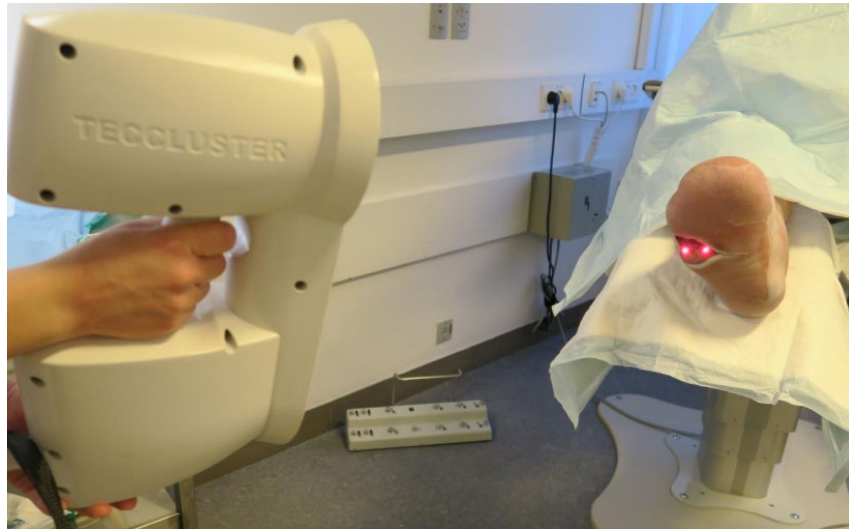


Figura 19: Sistema 3DWAM® para la medición de las variables dimensionales de las UPD (Jørgensen et al., 2018)

La turbidimetría para medir el fibrinógeno plasmático serológico fue una medida válida para evaluar la gravedad de la UPD (Li et al., 2016) con buenas propiedades psicométricas (AUC-ROC=0,858), aunque el *gold standard* para calcularlas fue la Clasificación de Wagner, una escala con varias limitaciones que serán expuestas en este trabajo en próximos apartados. La turbidimetría consiste en medir la pérdida de la intensidad de la luz transmitida de un fluido (turbidez) debido a la dispersión que generan las partículas suspendidas, en este caso, en una muestra hematológica tras una extracción por venopunción (Stief, 2008). No obstante, aunque los resultados invitan a tener este instrumento en cuenta para la evaluación de la UPD, no se especificó con exactitud el origen de los instrumentos para realizar la turbidimetría, por lo que la reproducibilidad de este método se ve limitada.

3.4.RECOMENDACIONES

El diseño de los estudios de validación no ha permitido discutir de forma exhaustiva todas las propiedades psicométricas de los OCOMs analizados: aunque en la mayoría de los estudios se han calculado sensibilidad y especificidad tras realizar tablas de contingencia 2x2, se ha detectado una gran ausencia del cálculo del PPV, NPV, LR+ y LR.

Otro hallazgo importante ha sido la falta de datos sobre la fiabilidad inter- e intraobservador en los OCOMs analizados en la revisión, algo esencial en aquellos instrumentos en los que se necesita la intervención e interpretación de un examinador para realizar la medición.

Se recomienda abordar esta problemática con su cálculo en futuros estudios que faciliten la elección de los clínicos e investigadores y facilitar la comparación entre los instrumentos para exponer su nivel de evidencia.

3.5.LIMITACIONES

La principal limitación de este trabajo fue el sesgo resultante de clasificar individualmente cada instrumento, lo que puede conllevar a errores en la asignación, a no percatarse del empleo de algún instrumento en un estudio por la breve mención -o la ausencia de mención- en el apartado de metodología o al término utilizado para referirse a un instrumento. Los instrumentos aparecieron en los textos científicos según el modelo u origen (si el instrumento es clave en el estudio) o se puede obviar aportando un nombre genérico (si es parte secundaria en la metodología), lo que dificulta su búsqueda.

Aunque se introdujeron cinco idiomas en los criterios de inclusión de esta revisión, algunos OCOM validados en pacientes con EPD podrían haber sido excluidos por haber sido validados en artículos publicados en un idioma diferente.

3.6.CONCLUSIONES

Una vez procesados y discutidos los resultados del estudio, se da lugar a la consecución de los objetivos 2.1 y 2.2 del presente trabajo, respondiendo exclusivamente a las preguntas de investigación que hacen referencia a los instrumentos de tipo OCOM.

Tras analizar los resultados, las principales conclusiones que se pueden alcanzar son las siguientes: a pesar de la falta de evidencia disponible sobre los valores de las propiedades psicométricas de los OCOM, se encontró que varios instrumentos tenían suficiente validez y fiabilidad para su uso clínico.

La evaluación de la neuropatía diabética mediante el análisis sudomotor con Sudoscan® y Neuropad® y la valoración múltiple con NerveCheck®, la detección de la EAP mediante oscilometría automática y la medición de TcPO₂, la medición de la dimensión de la herida en 3D, las imágenes hiperespectrales para la predicción de úlceras y la prueba *probe-to-bone* para el diagnóstico de la osteomielitis. se destacaron en este estudio en base a la evidencia proporcionada por la literatura disponible.

4. ANÁLISIS PSICOMÉTRICO DE LOS INSTRUMENTOS CLINRO Y EXPLORACIÓN DE VARIABLES DE RESULTADO

4.1.METODOLOGÍA

La metodología de este estudio es una continuación de la descrita en los Apartados 3.1.1 y 3.1.2 con la salvedad de que los instrumentos estudiados en esta ocasión son los de tipo ClinRO.

Tomando los resultados obtenidos en el Apartado 3.2 (n=42 ClinRO) se procedió a un estudio individual de cada instrumento empleando de nuevo las bases de datos de referencia, con el fin de hallar los estudios en los que se mostrasen las propiedades psicométricas de cada uno de ellos, pudiendo ser estas aportadas por un solo estudio de validación o por varios; p. ej.: cabe la posibilidad de tener en cuenta un estudio en el que se estudie la sensibilidad y la especificidad de un instrumento, a la vez que otro estudio diferente donde se analice tan sólo su fiabilidad.

La estrategia de búsqueda empleada fue acompañar el término que identifica a su instrumento, seguido de los operadores booleanos AND y/o OR, y las palabras clave VALID*, RELIAB*, PSYCHOMETR*, ACCURA* y DIABET* en el título o resumen del artículo. Como ejemplo, la búsqueda específica sobre el instrumento “Michigan Neuropathy Screening Instrument” sería:

“Michigan Neuropathy Screening Instrument”[Title/Abstract] AND
(valid*[Title/Abstract] OR reliab*[Title/Abstract] OR psychometr*[Title/Abstract] OR
accura*[Title/Abstract]) AND diabet*[Title/Abstract]

O

“MNSI[Title/Abstract] AND (valid*[Title/Abstract] OR reliab*[Title/Abstract] OR
psychometr*[Title/Abstract] OR accura*[Title/Abstract]) AND diabet*[Title/Abstract]

Basándose de nuevo en la metodología PRISMA, se realizó una revisión del título y *abstract* de cada uno de los resultados de la búsqueda, cerciorándose de que en dichos estudios se analizaran las propiedades psicométricas de validez y fiabilidad pertinentes.

La calidad metodológica de los estudios, que muestra las propiedades de las medidas de resultado, se calificó en una escala de cuatro puntos mediante la lista de comprobación de sesgos (*checklist*) COSMIN. Esta lista se utilizó para evaluar si un estudio con

herramientas de medición subjetivas cumple las normas de buena calidad metodológica (Mokkink et al., 2018).

Para favorecer la legibilidad del presente trabajo, se decidió no incorporar los resultados de la búsqueda a modo de flujograma de cada uno de los 42 elementos. Los estudios finalmente seleccionados quedarán reflejados a posteriori en tablas de resultados.

Los criterios de exclusión de los estudios de validación fueron: que en los resultados no apareciera calculado ninguno de los parámetros estadísticos vinculados a las tablas 2x2 (ver Apartado 1.3.3) ni a la metodología de las guías de COSMIN (ver Apartado 1.5.1), y que el idioma de publicación de los estudios de validación fuera diferente al inglés, español, italiano, francés, alemán y portugués.

Los criterios de inclusión fueron que los sujetos que componían la muestra padecieran DM o EPD que cumplieran los requisitos establecidos por la *checklist* de COSMIN (ver Anexo 6.2) y que la fecha límite de publicación de los estudios fue hasta marzo de 2020.

4.1.1. CREACIÓN DE TABLAS

Los instrumentos tipo ClinRO son -en la mayoría de los casos- escalas o baterías conformadas por otros instrumentos, ya sean de tipo OCOM o incorporando valoraciones subjetivas del paciente en forma de preguntas. Debido a la complejidad estructural de los instrumentos tipo ClinRO, para la correcta comprensión y exposición de los resultados obtenidos se decidió realizar inicialmente una tabla de carácter descriptivo para detallar la composición, las características del estudio de validación, el método de puntuación y detalles técnicos relativos a su empleo. En la primera columna aparecieran los nombres de los instrumentos resultados del estudio, mientras que las siguientes columnas se organizaron acorde al siguiente modelo y orden:

“Características de la muestra del estudio de validación; dimensiones del instrumento; método de puntuación e instrucciones de aplicación”.

El objetivo de esta tabla fue el de describir apropiadamente los ClinRO debido a la heterogeneidad que puede existir en cuanto a su composición: algunos ClinRO pueden incluir preguntas al paciente, mediciones objetivas y puntuaciones a determinar por el clínico. Por tanto, para la mejor comprensión de las tablas que describen las propiedades

psicométricas, se cree imprescindible poner a disposición del lector este resumen individual.

A continuación, se elaboró una tabla ya centrada en las propiedades psicométricas de los instrumentos en cuyas filas se dispusieron los nombres de los instrumentos resultados del estudio, mientras que las columnas se rigieron mediante el modelo y orden propuesto para los instrumentos tipo OCOM (ver Apartado 3.1.1.1).

El motivo de este diseño en la tabla se debe a que la amplia mayoría de ClinRO son una batería de instrumentos que arroja un resultado computado de la suma de estos. A modo de ejemplo: un ClinRO diseñado para medir el riesgo de amputación puede incluir varios instrumentos que evalúen diferentes aspectos del pie diabético; dichos instrumentos conjuntamente aportan un resultado total que se comparará con un *gold standard*, en este caso, el resultado de la amputación.

Sin embargo, como algunos instrumentos ClinRO son susceptibles al cálculo de propiedades psicométricas que sí deben ser evaluadas según las guías COSMIN (es decir, aquellos ClinRO que incluyen evaluaciones subjetivas) se realizó otro diseño de tabla en el que tuvieran cabida dichas propiedades. En las filas de dicha tabla se dispusieron los instrumentos ClinRO, mientras que en las columnas se siguió el siguiente modelo y orden:

“Nombre de la variable medida; nombre del instrumento; autor y año de publicación del estudio empleado; tipo de diabetes de la muestra; tamaño de la muestra; fiabilidad (consistencia interna, coeficiente de correlación intraclase y error estándar de la medida); validez (de contenido, de constructo y de criterio); *responsiveness*”.

4.1.2. ANÁLISIS INDIVIDUAL DE VARIABLES E INSTRUMENTOS CLINRO

Una vez dispuestos todos los datos expuestos en el apartado anterior, se realizó un análisis a modo de discusión basado en la comparación entre los instrumentos ClinRO, basadas en 4 criterios:

1. El número de propiedades psicométricas conocido para cada uno: un instrumento X que posee propiedades de validez similares (en magnitud) a un instrumento Y, será considerado mejor si se conocen más propiedades (en cantidad) del instrumento Y, siempre y cuando su valor lo haga recomendable para su uso.

2. La magnitud de cada propiedad según la norma establecida acorde la tendencia en estadística actual (ver Apartados 1.3.3.2 y 1.3.4.2). En el caso de no haberse calculado, se atenderá a las propiedades de validez en el siguiente orden: LR+/-, PPV/NPV, sensibilidad/especificidad.
3. En el caso del mismo instrumento poseer propiedades calculadas en base a las tablas 2x2 y a las guías COSMIN en estudios diferentes, prevalecerán el criterio de estas últimas por considerar con mayor dimensionalidad los rasgos psicométricos de los instrumentos.
4. Los instrumentos ClinRO validados exclusivamente acorde a las guías COSMIN serán tratados en un apartado diferente de la discusión, ya que resulta incompatible la comparación de estos instrumentos con otros en los que se han calculado propiedades psicométricas desde una perspectiva más clásica.

A modo subjetivo, después de poner en valor las cualidades estadísticas, se realizó un análisis crítico sobre el instrumento según las características inherentes a su disponibilidad, su coste económico, la complejidad de manejo, la curva de aprendizaje para su empleo, el tiempo en arrojar los resultados, y otras características tangibles como el peso, la facilidad de transporte o el riesgo para el paciente. También se tuvo en cuenta, en el caso de ser objeto de debate, el *gold standard* empleado para la validación de los instrumentos.

4.2.RESULTADOS

De los resultados de la revisión sistemática general (n=61) (ver Apartado 3.2) fueron n=29 los estudios de validación que utilizaron instrumentos de tipo ClinRO: 39 instrumentos que midieron 6 variables diferentes. Las variables fueron agrupadas en 2 grupos según si estaban medidas sobre muestra con una UPD activa o eran susceptibles de calcularse independientemente de una UPD. En todos estos instrumentos se identificó al menos una de las 10 propiedades psicométricas expuestas en el Apartado 3.3.1.1.

El grupo "variables no relacionadas con la UPD" contenía 2 variables: evaluación de la neuropatía diabética y riesgo de ulceración; el grupo "variables relacionadas con UPD" contenía 4 variables: riesgo de amputación, curación de la UPD, evaluación de infección de la UPD y medición de la UPD.

El método de validación más frecuente para los instrumentos ClinRO fue el cálculo de propiedades psicométricas mediante tablas de contingencia, utilizado en 17 de los 29 estudios; 4 estudios se basaron en las guías COSMIN, mientras que 8 estudios utilizaron cálculos estadísticos aislados.

El estudio de validación que incluyó la muestra más grande fue el que validó el sistema *Curative Health Services* (CHS) ($n = 19.280$) y el de menor muestra fue el que validó el *Leg Ulcer Measurement Tool* (LUMT) ($n = 22$). La sensibilidad y la especificidad fueron las propiedades psicométricas calculadas con mayor frecuencia, siendo conocido su valor para 29 y 27 instrumentos, respectivamente. El PPV se calculó para 21 escalas, el NPV para 19 escalas, el LR+ para 14 escalas y el LR- para 13 escalas.

La fiabilidad inter- e intraobservador fue la que se calculó con menor frecuencia (en 10 y 7 escalas, respectivamente).

La Tabla 7 muestra la composición y descripción detallada de los instrumentos tipo ClinRO tal y como se especifica en el Apartado 4.3.1

La Tabla 8 muestra las variables no relacionadas con la UPD y los instrumentos validados para su medición. En esta categoría se incluyeron 2 variables y 20 instrumentos: 10 para la evaluación de la neuropatía diabética y 10 para la evaluación del riesgo de ulceración.

La Tabla 9 muestra las variables relacionadas con la UPD junto a los instrumentos validados para su medición. En esta categoría se incluyeron 3 variables y 17 instrumentos: 10 instrumentos para la valoración de la UPD en base al riesgo de amputación, 4 instrumentos para evaluar la curación de la UPD y 3 para evaluar la infección de la UPD.

La Tabla 10 muestra las variables que han sido medidas con instrumentos validados acorde a las directrices de COSMIN. En esta categoría se incluyen variables relacionadas o no con las UPD, y se incluyeron 5 instrumentos para la medición de 4 variables:

Tabla 7: Descripción de los instrumentos ClinRO en lo que respecta a las instrucciones de su utilización.

ESCALA	MUESTRA	DIMENSIONES	SISTEMA DE PUNTUACIÓN	MÉTODO DE MEDICIÓN
Early Neuropathy Scale (ENS)	N=113, 81 con pre-diabetes y neuropatía. 50 hombres. Edad media=62.04 ± 1.33	1. Pruebas de pérdida de sensibilidad 2. Reflejo aquileo	Los resultados se convierten a valores absolutos y se suman para dar la puntuación final. Puntuación máxima=10	Realizar pruebas en ambos miembros.
Total Neuropathy Score (Clinical)	“ “	1. Síntomas motores y autónomos 2. Sensación de <i>pin</i> 3. Sensibilidad a la vibración 4. Fuerza 4. Reflejos de tendón	Los resultados se convierten a valores absolutos y se suman para dar la puntuación final. Puntuación máxima=24	Realizar pruebas en ambos miembros.
Modified Toronto Clinical Neuropathy Scale (mTCNS)	“ “	1. Puntuación de los síntomas 2. Puntuación de los tests de sensibilidad	Los resultados se convierten a valores absolutos y se suman para dar la puntuación final. Puntuación máxima=33	Realizar pruebas en ambos miembros.
Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs (NIS-LL)	“ “	1. Nivel de fuerza 2. Pruebas de sensibilidad 3. Puntuación de reflejos	Los resultados se convierten a valores absolutos y se suman para dar la puntuación final. Puntuación máxima= 88	Realizar pruebas en ambos miembros.
Toronto Clinical Neuropathy Scale (TCNS)	N=89. Todos con DM. Edad media=54.2 ± 10.2, 65 hombres.	1. Puntuación de síntomas 2. Puntuación de reflejos 3. Puntuación de test sensitivos	Los resultados se convierten a valores absolutos y se suman para dar la puntuación final. Puntuación máxima=16	Realizar pruebas en ambos miembros
Neuropathy disability score (NDS)	N=60. Todos con DM. 24 hombres.	1. Fuerza muscular 2. Reflejos de tendón 3. Táctil, vibración, propiocepción y <i>pinprick</i>	Los resultados se convierten a valores absolutos y se suman para dar la puntuación final. Puntuación máxima=10	Realizar pruebas en ambos miembros
Diabetic Neuropathy Examination (DNE)	“ “	1. Fuerza muscular 2. Reflejos 3. Sensibilidad del dedo índice 4. Sensibilidad del primer dedo del pie	Los resultados se convierten a valores absolutos y se suman para dar la puntuación final. Puntuación máxima= 16	Realizar pruebas solo en miembro derecho
United Kingdom Screening Test (UKST)	N=125. Todos con DM. Edad media=58.7 ± 10.2 55 hombres.	1. Puntuación de síntomas 2. Puntuación de signos	Los resultados se convierten a valores absolutos y se suman para dar la puntuación final. Puntuación máxima= 19	Realizar pruebas en ambos miembros Cada prueba se puntúa de forma diferente (e.g: “presente” puede ser =0 or =1)
Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)	“ “	1. Cuestionario 2. Examen	Los resultados se convierten a valores absolutos y se suman para dar la puntuación final. Puntuación máxima= 15 y 8	Realizar pruebas en ambos miembros. Las dimensiones no se definen correctamente.
Utah Early Neuropathy Scale (UEANS)	N=215. Todos con DM o pre-diabetes 129 con neuropatía. Edad media= 57.8±7.1 54,2% mujeres. 86 sin neuropatía.	1. Examen motor 2. Sensación de <i>pin</i> 3. Alodinia/hiperestesia 4. Sensibilidad de fibras nerviosas largas 5. Reflejos tendinosos profundos	Los resultados se convierten a valores absolutos y se suman para dar la puntuación final. Puntuación máxima= 42	Realizar pruebas en ambos miembros

	Edad media 55.8±9.7 50% mujeres.			
Herramienta de 60 segundos de Inlow	N=69. Todos con DM. Grupo de larga estancia N=43 Edad media 88±8 21 hombres. Grupo de diálisis N=26 Edad media 69±10 10 hombres.	1. Test de aspecto (piel, uñas, deformidad y calzado) 2. Test de tacto (temperatura y ROM) 3. Tests de evaluación (sensibilidad, pulsos, rubor y eritema)	Cada test aporta un valor numérico. Las preguntas a responder por el paciente se suman a la puntuación total Puntuación máxima= 23	Examinar cada pie de forma independiente Las dimensiones no fueron definidas con precisión.
Basic Foot Screening Checklist (BFSC)	N=500 (112 para el estudio de la fiabilidad). Todos con DM.	1. Problemas en los pies 2. Pulsos del pie 3. Neuropatía 4. Calzado 5. Educación 6. Capacidad de autocuidado	Los resultados se convierten a valores absolutos y se suman para dar la puntuación final. Puntuación máxima= 24	Realizar pruebas en ambos miembros
Queensland High Risk Foot Form (QHRFF)	N=19 to 43. Todos con DM. Edad media=68 to 70±15 78 to 90% hombres	. Formulario sobre alto riesgo con más de 20 preguntas y tests.	Esta no es una escala numérica. Los pacientes se asignan en grupos de riesgo de acuerdo con las descripciones.	Realizar pruebas en ambos miembros.
Scottish Foot Ulcer Risk Score (SFURS)	N=3526. Todos con DM. Edad media=64.7	1. Riesgo alto 2. Riesgo moderado 3. Riesgo bajo	Esta no es una escala numérica. Los pacientes se asignan en grupos de riesgo de acuerdo con las descripciones.	Realizar pruebas en ambos miembros Los autores no definieron dimensiones claras sino grupos de riesgo.
Diabetic foot ulceration risk checklist (DFURC)	N=477. Todos con DM. Edad media=61.1±13.7. 52.2% hombres	1. Curso y complicaciones 2. Neuropatía y vasculopatía 3. Úlcera 4. Deformidad 5. Infección fúngica	Los resultados se convierten a valores absolutos y se suman para dar la puntuación final. Puntuación máxima= 12	Examinar cada pie de forma independiente
ADA System	N=364. Todos con DM. Edad media=65±10.6 48.6% hombres	1. Inspección 2. Valoración neurológica 3. Valoración vascular	Los pacientes se asignan en grupos de riesgo de 0 a 4 según el examen y la historia.	Realizar pruebas en ambos miembros. Los autores no definieron dimensiones claras sino grupos de riesgo.
Modified IWGDF System	“ “	1. Neuropatía 2. EAP 3. Deformidad 4. Presencia de úlcera 5. Infección	Los pacientes se asignan en grupos de riesgo de 0 a 6 según el examen y la historia.	Realizar pruebas en ambos miembros. Los autores no definieron dimensiones claras sino grupos de riesgo.
UT System	“ “	1. Sensibilidad protectora 2. Deformidad 3. Historia de úlcera o amputación	Los pacientes se asignan en grupos de riesgo de 0 a 4 según el examen y la historia.	Realizar pruebas en ambos miembros. Los autores no definieron dimensiones claras sino grupos de riesgo.
Seattle Risk Score	“ “	1. HbA1c 2. Calidad de la visión 3. Historia de úlcera o amputación 4. Insensibilidad al monofilamento 5. Infecciones fúngicas	Los pacientes se asignan en grupos de riesgo de 0 a 4 según el examen y la historia.	Realizar pruebas en ambos miembros.

Diabetic Ulcer Severity Score (DUSS)	N=137. Todos con DM. Edad media=61±17 58% hombres.	1. Pulsos 2. <i>Probing-to-bone</i> 3. Localización de la úlcera 4. Presencia de múltiples úlceras	Los resultados se convierten a valores absolutos y se suman para dar la puntuación final. Puntuación máxima= 4	Examinar cada UPD de forma independiente
DEPA system	“ “	1. Profundidad de la úlcera 2. Extensión de la colonización bacteriana 3. Estadio de la úlcera 4. Etiología asociada	Los resultados se convierten a valores absolutos y se suman para dar la puntuación final. Puntuación máxima= 12	Examinar cada UPD de forma independiente
SINBAD score	“ “	1. Sitio 2. Isquemia 3. Neuropatía 4. Infección bacteriana 5. Área 6. Profundidad	Los resultados se convierten a valores absolutos y se suman para dar la puntuación final. Puntuación máxima= 6	Examinar cada UPD de forma independiente
Wagner's classification	“ “	0. Piel intacta 1. Úlcera superficial 2. Úlcera cercana a tendón o hueso 3. Infección mayor grado 2 4. Gangrena parcial o total del antepie 5. Gangrena o avascularización de todo el pie	Solo se otorga una puntuación del 0 al 5 a la UPD.	Examinar cada UPD de forma independiente
PEDIS scale	N=364. Todos con DM. Edad media=66±12 219 hombres.	1. Perfusión 2. Extensión 3. Profundidad 4. Infección 5. Sensibilidad	Los resultados se convierten a valores absolutos y se suman para dar la puntuación final. Puntuación máxima= 12	Examinar cada UPD de forma independiente
University of Texas classification	N=360. Todos con DM. Edad media=53.9±10.4 68,6% hombres.	1. Profundidad 2. Infección	Una simple puntuación se obtiene de una matriz 4x4. Los grados son del 0 al 3 y de la A a la D (ej: 2C).	Examinar cada UPD de forma independiente
Diabetic Foot Ulcer Assessment Scale (DFUAS)	N=66. Todos con DM. Edad media=54 66,1% mujeres.	1. Profundidad 2. Tamaño 3. Inflamación/infección 4. Tejido de granulación 5. Tejido necrótico 6. Maceración 7. Bordos de la herida 8. Fistulización	Los resultados se convierten a valores absolutos y se suman para dar la puntuación final. Puntuación máxima= 48	Examinar cada UPD de forma independiente
Photographic Wound Assessment Tool (PWAT)	N=68. N=18 con DM. Edad media= 59.8	1. Tamaño 2. Profundidad 3. Tipo de tejido necrótico 4. Cantidad de tejido necrótico 5. Tipo de tejido de granulación 6. Cantidad de tejido de granulación 7. Bordos 8. Piel periulcerosa	Los resultados se convierten a valores absolutos y se suman para dar la puntuación final. Puntuación máxima= 32	Examinar cada UPD de forma independiente

DIAFORA	N=293. Todos con DM Edad media=67.6±11.7 64.2% hombres	1. Neuropatía periférica 2. Deformidad del pie 3. EAP 4. UPD previa o amputación 5. UPD múltiple 6. Infección 7. Gangrena 8. Afectación ósea	Los resultados se convierten a valores absolutos y se suman para dar la puntuación final. Puntuación máxima= 41	Examinar cada pie de forma independiente
Chronic Lower Extremity Ulcer Score (M.A.I.D.)	N=2019. N=1000 with diabetes. Edad media=70 58% hombres	1. Úlceras múltiples 2. Área de la úlcera 3. Historia de úlcera 4. Pulsos no palpables	Los resultados se convierten a valores absolutos y se suman para dar la puntuación final. Puntuación máxima= 4	Examinar cada pie de forma independiente
PUSH 3.0	N=29. Todos con DM. Edad media=54±11 66.6% hombres	1. Largo x ancho (mm) 2. Cantidad de exudado 3. Tipo de tejido	Los resultados se convierten a valores absolutos y se suman para dar la puntuación final. Puntuación máxima= 17	Examinar cada UPD de forma independiente
CHS system	N=27,630. Todos con DM. Edad media=64 to 65 51 to 55% hombres	1. Antigüedad de la úlcera 2. Tamaño de la úlcera 3. Edad del paciente	Los resultados se convierten a valores absolutos y se suman para dar la puntuación final. Puntuación máxima= 3	Examinar cada UPD de forma independiente
SAD System	N=105. Todos con DM. Edad media=57.6 60.6% hombres	1. Área 2. Profundidad 3. Sepsis 4. Arteriopatía 5. Denervación	Los resultados se convierten a valores absolutos y se suman para dar la puntuación final. Puntuación máxima= 15	Examinar cada pie de forma independiente
NERD criterio	N=112 (67.6% with diabetes) Edad media=66 60.4% hombres	1. Ausencia de curación 2. Exudado 3. Tejido de granulación 4. Esfacelos 5. Olor	Los resultados se convierten a valores absolutos y se suman para dar la puntuación final. Puntuación máxima= 5	Examinar cada UPD de forma independiente
STONEES criteria	“ “	1. Tamaño 2. Temperatura 3. Hueso 4. Re-ulceración 5. Edema/eritema 6. Exudado 7. Olor	Los resultados se convierten a valores absolutos y se suman para dar la puntuación final. Puntuación máxima= 7	Examinar cada UPD de forma independiente.
Clinical Signs and Symptom Checklist (CSSC)	N=64. Todos con DM Edad media=55±11.4 77% hombres	13 ítems sobre la infección de la UPD	Los resultados se convierten a valores absolutos y se suman para dar la puntuación final. Puntuación máxima= 13	Examinar cada UPD de forma independiente.
Lipsky / IDSA-IWGDF	N=1,066. Todos con DM	Cuatro descripciones clínicas referentes a la UPD, la infección y la salud sistémica.	Solo se proporciona una descripción como puntuación (no infectado, leve, moderado, grave) a la DFU.	Examinar cada UPD de forma independiente
Leg Ulcer Measurement Tool (LUMT)	N=22. No todos con DM. Edad media=71±14 41% hombres	1. Dominios puntuados por el clínico (14 ítems sobre la aparición de UPD, infección y edema)	Los resultados de la prueba se transcriben en valores enteros y la suma se realiza para los dos dominios de	Examinar cada pie de forma independiente y sumar las respuestas aportadas por el paciente

		2. Dominios puntuados por el paciente (3 items sobre dolor y calidad de vida)	forma independiente. La puntuación total también es válida. Puntuación máxima= 68	
DFIWS	N=371. Todos con DM. Edad media=59 61% hombres.	1. Exudación purulenta de la herida 2. Medición de la herida 3. Signos y síntomas de inflamación	Los resultados se convierten a valores absolutos y se suman para dar la puntuación final. Puntuación máxima= 49	Examinar cada pie de forma independiente.

Tabla 8: Variables no relacionadas con la UPD y los instrumentos ClinRO validados para su medición.

VARIABLE	CLINRO	AUT (AÑO)	TIPO	n	SENS (%)	SPEC (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	AUC-ROC (%)	GS	ACUERDO CON GS	INTER	INTRA		
Evaluación de la neuropatía diabética	<i>Early Neuropathy Scale (ENS)</i>	Zilliox et al. (2015)	–	113	83	97	99	67	26,67	0,17	0,94 a 0,96	ECN, tests sensoriales cuantitativos, reflejo axonal sudomotor, Densidad de fibra nerviosa (DFN) intradérmica .	–	–	–		
	<i>Total Neuropathy Score (Clinical)</i>	Zilliox et al. (2015)	–	113	81	97	99	66	25,9	0,2	0,97 a 0,99	Idem (ver arriba)	–	–	–		
	<i>Modified Toronto Clinical Neuropathy Scale (mTCNS)</i>	Zilliox et al. (2015)	–	113	98	97	99	94	31,2	0,03	1	Idem (ver arriba)	–	–	–		
	<i>Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs (NIS-LL)</i>	Zilliox et al. (2015)	–	113	83	97	98	69	26,47	0,18	0,94 a 0,96	Idem (ver arriba)	–	–	–		
	<i>Toronto Clinical Neuropathy Scale (TCNS)</i>	Bril et al. (2002)	1/2	89	-	-	-	-	-	-	-	-	DFN sural	R ² = 0,256			
	<i>Neuropathy disability score (NDS)</i>	Asad et al. (2010)	2	60	92,31	47,62	76,6	76,92	–	–	–	–	ECN	–	–	–	
	<i>Diabetic Neuropathy Examination (DNE)</i>	Asad et al. (2010)	2	60	17,95	100	100	39,62	–	–	–	–	ECN	Precisión =46,67%			
	<i>United Kingdom Screening Test (UKST)</i>	Fateh et al. (2016)	1/2	125	63,93	50	–	–	–	1,28	0,72	–	–	ECN	–	–	–
	<i>Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)</i>	Fateh et al. (2016)	1/2	125	75,21	33,3	–	–	–	1,13	0,74	–	–	ECN	–	–	–
	<i>Utah Early Neuropathy Scale (UENS)</i>	Singleton et al. (2008)	–	215	92	–	–	–	–	–	–	0,88	ECN	r= 0,298 a -0,401	ICC= 0,94		

		Zilliox et al. (2015)	–	113	85	97	99	72	27,2	0,15	0,92 a 0,95	ECN, tests sensoriales cuantitativos, reflejo axonal sudomotor, DFN intradérmica.	–	–	–
Riesgo de ulceración	<i>Herramienta de 60" de Inlow</i>	Murphy et al. (2012)	–	69	–	–	–	–	–	–	–	Desarrollo de UPD	–	ICC=0,83 a 0,93	ICC=0,96 a 1,00
	<i>Basic Foot Screening Checklist (BFSC)</i>	Bower et al. (2009)	2	500	54	77	82	–	–	–	–	Herramienta de valoración del Royal Perth Hospital Podiatry Department's modificada	–	k=0,35	–
	<i>Queensland High Risk Foot Form (QHRFF)</i>	Lazzarini et al. (2014)	1/2	19 a 43	88 a 100	–	88	–	–	–	–	Desarrollo de UPD	–	k=1,00	k=1,00
	<i>Scottish Foot Ulcer Risk Score (SFURS)</i>	Leese et al. (2006)	–	3526	84,3 a 95,2	66,8 a 90	29,4	99,6	–	–	–	Desarrollo de UPD	–	–	–
	<i>Diabetic foot ulceration risk checklist (DFURC)</i>	Zhou et al. (2018)	1/2	477	62	75	–	–	–	–	0,77	Desarrollo de UPD	r=0,76	–	–
	<i>Sistema ADA</i>	Monteiro-Soares et al. (2012)	–	364	90,9 a 100	13 a 70,4	10,3 a 23,4	98,7 a 100	1,1 a 3,1	0,1	0,83	Desarrollo de UPD	–	–	–
	<i>Sistema IWGDF modificado</i>	Monteiro-Soares et al. (2012)	–	364	87,9 a 100	38,4 a 70,7	13,9 a 23	98,3 a 100	1,6 a 3	0,2	0,86	Desarrollo de UPD	–	–	–
	<i>Sistema de la Universidad de Texas</i>	Monteiro-Soares et al. (2012)	–	364	57,6 a 72,7	65,9 a 84,6	17,5 a 27,1	95,2 a 96	2,1 a 3,7	0,4 a 0,5	0,73	Desarrollo de UPD	–	–	–
<i>Sistema SIGN</i>	Monteiro-Soares et al. (2012)	–	364	100	8,7 a 51,4	9,9 a 17	100	1,1 a 2,1	NC	0,75	Desarrollo de UPD	–	–	–	
<i>Puntuación de riesgo Seattle</i>	Monteiro-Soares et al. (2012)	–	364	69,7 a 93,9	43,8 a 83,4	14,3 a 29,5	96,5 a 97,9	1,7 a 4,2	0,1 a 0,4	0,82	Desarrollo de UPD	–	–	–	

En orden de aparición: Autores del estudio original (AUT); tipo de diabetes (TIPO); sensibilidad (SENS); especificidad (SPEC); valor predictivo positivo (PPV); valor predictivo negativo (NPV); razón de verosimilitud positiva (LR+); razón de verosimilitud negativa (LR-); área bajo la curva característica del operador del receptor (AUC-ROC); gold standard utilizado para la validez externa (GS); grado de validez externa con el gold standard (ACUERDO CON GS); fiabilidad interobservador (INTER-RATER); fiabilidad intraobservador (INTRA-RATER).

Tabla 9: Variables relacionadas con la UPD y los instrumentos ClinRO validados para su medición.

VARIABLE	CLINRO	AUT (AÑO)	TIPO	n	SENS (%)	SPEC (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	AUC-ROC (%)	GOLD STANDARD (GS)	ACUERDO CON GS	INTER	INTRA	
Valoración y puntuación de la UPD + riesgo de amputación	<i>Diabetic Ulcer Severity Score (DUSS)</i>	Monteiro-Soares et al. (2014)	–	137	84	69	72	81	–	–	0,8065	Predicción amputación	Precisión=76%	–	–	
	<i>DEPA</i>	Monteiro-Soares et al. (2014)	–	137	79	84	83	81	–	–	0,8908	Predicción amputación	Precisión=82%	–	–	
	<i>SINBAD</i>	Monteiro-Soares et al. (2014)	–	137	63	91	88	72	–	–	0,8483	Predicción amputación	Precisión=77%	–	–	
		Forsythe et al. (2016)	1/2	37	–	–	–	–	–	–	–	–	–	ICC=0.91	ICC=0.44	
	<i>Clasificación de Wagner</i>	Monteiro-Soares et al. (2014)	–	137	75	94	93	80	–	–	0,8921	Predicción amputación	Precisión=85%	–	–	
		Bravo-Molina et al. (2016)	1/2	250	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Kappa=0.55	–	
	<i>Escala PEDIS</i>	Chuan et al. (2015)	1/2	364	93	82	–	–	–	–	–	0,95	Curación, no-curación y amputación	–	–	–
		Bravo-Molina et al. (2016)	1/2	250	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Kappa=0.574	–
		Forsythe et al. (2016)	1/2	37	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	ICC=0.80 a 0.90	ICC=0.23 a 0.42
	<i>Clasificación de la Universidad de Texas</i>	Armstrong et al. (1998)	–	360	–	–	–	–	–	–	–	–	Predicción amputación	X2= 143,1 y 91,0	–	–
Bravo-Molina et al. (2016)		1/2	250	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Kappa=0.513	–	

	Forsythe et al. (2016)	1/2	37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ICC=0.94	ICC=0.53
	<i>Photographic Wound Assessment Tool (PWAT)</i>	Thompson et al. (2013)	68*	-	-	-	-	-	-	-	-	Evaluación clínica	ICC= 0,89	ICC= 0,40 a 0,80	ICC= - 0,24 a 0,95
	<i>DIAFORA</i>	Monteiro-Soares et al. (2016)	293	57 a 100	53 a 88	11 a 58	88 a 100	2 a 5	0,03 a 0,5	0,91	Predicción amputación	-	-	-	
Curación UPD	<i>M.A.I.D.</i>	Beckert et al. (2009)	2019	-	-	-	-	-	-	-	Tiempo de curación	Kaplan-Meier= 0,45 a 0,83	-	-	
	<i>PUSH 3.0</i>	Gardner et al. (2011)	29	-	-	-	-	-	-	-	Tiempo de curación	R2= 0,76	-	-	
	<i>Sistema CHS</i>	Margolis et al. (2003)	19280	-	-	-	-	0,48 a 3,84	-	0,65 a 0,70	Cierre de la herida en la semana 20	-	-	-	
	<i>Sistema SAD</i>	Parisi et al. (2008)	105	87.5	52.2	65	80	-	-	-	Tiempo de curación	Precisión= 70.2%	-	-	
Valoración de la infección de la UPD	<i>Criterio NERD</i>	Woo et al. (2009)	112 (?)	32 a 60	47 a 86	-	-	-	-	-	Análisis microbiológico	-	-	-	
	<i>Criterio STONEES</i>	Woo et al. (2009)	112 (?)	37 a 87	44 a 89	-	-	-	-	-	Análisis microbiológico	-	-	-	
	<i>Clinical Signs and Symptom Checklist (CSSC)</i>	Gardner et al. (2010)	64	0 a 88	0 a 91	-	-	-	-	0,38 a 0,56	Carga microbiana	-	-	-	
	<i>Lipsky / IDSA- IWGDF</i>	Lavery et al. (2007)	1666	-	-	-	-	-	-	-	Amputación y riesgo de hospitalización	X2= 108 a 118.6	-	-	

En orden de aparición: Autores del estudio original (AUT); tipo de diabetes (TIPO); sensibilidad (SENS); especificidad (SPEC); valor predictivo positivo (PPV); valor predictivo negativo (NPV); razón de verosimilitud positiva (LR+); razón de verosimilitud negativa (LR-); área bajo la curva característica del operador del receptor (AUC-ROC); gold standard utilizado para la validez externa (GS); grado de validez externa con el gold standard (ACUERDO CON GS); fiabilidad interobservador (INTER-RATER); fiabilidad intraobservador (INTRA-RATER).

Tabla 10: Escalas ClinRO validadas para la medición de variables en pie diabético acorde a las guías de COSMIN

VARIABLE	CLINRO	AUT (AÑO)	TIPO	n	FIABILIDAD					VALIDEZ				RESP
					CONSIST INTERNA	CCI		SEM		VALIDEZ CONTEN	VALIDEZ CONSTR	VALIDEZ CRITERIO		
						INTER	INTRA	INTER	INTRA			CONCURRENTE	PREDICTIVA	
Valoración de la neuropatía diabética**	TCNS	Bril et al. (2008)	1/2	65	0.76	0.83	0.62 a 1.00 (kappa)	-	-	-	-	-	-	-
	mTCNS				0.78	0.87	0.54 a 0.73 (kappa)	-	-	-	R= -0.45 a 0.82	-	-	-
Medición de la UPD*	Leg Ulcer Measurement Tool (LUMT)	Woodbury et al. (2004)	-	22	-	0.77 y 0.89	0.96	3.3 y 4.8	2.0	-	R=0.43 y 0.82	R=0.82	-	0,84
Evaluación UPD *	DFUAS	Arisandi et al. (2016)	2	66	-	0.98	-	-	-	OK	P<0.001	R=0.83 a 0.92	SENS=89% SPEC=71% PPV=86% NPV=77%	-
Valoración infección de UPD*	Diabetic Foot Infection Wound Score (DFIWS)	Lipsky et al. (2009)	-	371	0.70 a 0.95	-	-	-	-	-	R=0.21 y 0.27	-	-	-

En orden de aparición: AUT (AÑO)=autores del estudio de validación y año de publicación; TIPO=tipo de diabetes; CCI=Coefficiente de Correlación Intraclase; SEM =

Medida de error estándar; RESP=*responsiveness*

*=Variables relacionadas con las UPD

**=Variables no relacionadas con las UPD

4.3.DISCUSIÓN

A la hora de decidir qué herramienta o escala utilizar en un entorno clínico, es importante hacer dos consideraciones: por un lado, es necesario tener en cuenta las características del entorno clínico, el tipo de pacientes y las variables que se van a evaluar, entre otros factores; por otro lado, el personal clínico debe elegir un instrumento de evaluación preciso y adecuado para garantizar la calidad de los resultados (Fautrel et al., 2018; Ferrill et al., 2010). El número de cuestionarios disponibles para evaluar variables similares ha aumentado exponencialmente en los últimos años (Kroenke et al., 2015). Sin embargo, muchos de los cuestionarios que se utilizan en el ámbito clínico no han sido sometidos a un proceso de validación exhaustivo (Kimberlin & Winterstein, 2008). Por lo tanto, es importante conocer la escala que se pretende utilizar, ya que el proceso de evaluación y seguimiento del paciente depende, al menos en parte, de la selección de la herramienta correcta (Fletcher et al., 2021; Souza et al., 2017).

4.3.1. VARIABLES E INSTRUMENTOS CLINRO NO RELACIONADAS CON LAS ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO

De entre los ClinRO para la valoración de la neuropatía diabética, el *modified Toronto Clinical Neuropathy Scale* (mTCNS) fue la escala que presentó mejores propiedades psicométricas en todos los casos (ver Tabla 8) Incluso hubo otras 3 escalas que se validaron en el mismo estudio, y que también obtuvieron excelentes propiedades psicométricas; todas ellas se validaron conforme a *gold standards* variados y de alta precisión (Zilliox et al., 2015), pero no son recomendables puesto que se desconocen sus valores de fiabilidad inter- e intraobservador. Una excepción fue *Utah Early Neuropathy Score* (UENS) que sí aportó datos excelentes sobre la fiabilidad interobservador (ICC=0,94) (Singleton et al., 2008).

La escala mTCNS surge de la modificación del *Toronto Clinical Neuropathy Scale* (Bril & Perkins, 2002), en la que se recogen datos sobre síntomas, reflejos y tests (ver Tabla 11). En el estudio original de validación del mTCNS (Bril et al., 2009), se concluyó que la consistencia interna del mismo era muy buena, al igual que la fiabilidad interobservador; sin embargo, la fiabilidad intraobservador solo se pudo estudiar parcialmente debido a la naturaleza de los ítems y fue de moderada a buena (ver Tabla 8). La complejidad y rigor metodológico en su estudio, lo convierten en el instrumento

ClinRO más recomendable para su empleo en clínica e investigación, ya que, junto a sus ventajas estadísticas, no supone un consumo de recursos ni de tiempo relevante.

Tabla 11: Dimensiones e ítems del ClinRO mTCNS y métodos de puntuación

Puntuación de síntomas	Puntuación de tests sensoriales
Dolor en el pie	Pinprick
Adormecimiento	Temperatura
Hormigueo	Tacto ligero
Debilidad	Vibración
Ataxia	Posición
Síntomas en miembro superior	

Puntuaciones de síntomas: 0=ausente; 1=presente, pero sin interferencia con la sensación de bienestar o las actividades de la vida diaria; 2=presente, interfiere con la sensación de bienestar, pero no con las actividades de la vida diaria; 3=presente e interfiere con ambas.

Puntuaciones de tests sensoriales: 0=normal; 1=reducido solo en los dedos de los pies; 2=reducido por encima de los dedos de los pies y hasta los tobillos; 3=reducido por encima de los tobillos y/o ausente en los dedos de los pies

El UENS es un ClinRO de simple aplicación (ver Tabla 7) en la que se dan puntos del 0 al 2 en cada ítem y en el que sólo se precisa de un diapason de 128Hz, un pin de seguridad y un martillo de reflejos. Sin embargo, presenta como carencia principal el no proporcionar información sobre los síntomas del paciente, que junto a la falta de información sobre su fiabilidad intraobservador, lo relega a ser el ClinRO de segunda elección si no se encuentra disponible el mTCNS para su uso clínico.

Para la evaluación del riesgo de ulceración no se halló ningún ClinRO que aportara todas las propiedades psicométricas de validez y fiabilidad pertinentes para su recomendación de uso; aquel sobre el que se proporcionó la información estadística más completa fue el Queensland High Risk Foot Form (QHRFF). En su estudio de validación se duplicó el análisis estadístico según si el evaluador tenía más o menos experiencia (se dividieron en 2 grupos: senior y junior), y a su vez se dividieron por disciplina (podólogo, médico general, enfermero, ortopeda, cirujanos y otros) (Lazzarini et al., 2014). Esto, junto a la ausencia del cálculo del AUC-ROC, hace difícil la interpretación de las propiedades psicométricas, pese a que en términos generales en el estudio se muestran buenas propiedades de validez y fiabilidad.

El ClinRO que muestra un AUC-ROC más elevado es el Modified International Working Group on the Diabetic Foot System (mIWGDF), aunque fue estudiado en conjunto con otros 4 ClinRO y no hubo diferencias significativas entre ellos (Monteiro-Soares et al., 2012); de hecho, se pone de manifiesto en las conclusiones del estudio que se debe diseñar un sistema que unifique características de todos ellos, para simplificar y protocolizar su uso; además, en este estudio no se analizó la fiabilidad de los ClinRO.

Pese a que el ClinRO con la mayor fiabilidad inter- e intraobservador (de ICC=0,83 hasta ICC=1) fue la herramienta de 60 segundos de Inlow (Murphy et al., 2012), se empleó una muestra insuficiente para el estudio de la validez predictiva (sólo hubo un caso de UPD y uno de amputación); por lo que se recomienda el estudio de la validez de este instrumento en investigaciones futuras.

4.3.2. VARIABLES E INSTRUMENTOS CLINRO RELACIONADAS CON LAS ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO

Debido a la elevada mortalidad que poseen la UPD (Armstrong et al., 2020), parece razonable que la mayoría de estudios se centren en su prevención más directa. De todos los ClinRO estudiados para evaluar la UPD y el riesgo de amputación, fue la escala PEDIS la que presentó un AUC-ROC más alto, pero según se ha concluido en estudios posteriores, posee una fiabilidad intraobservador baja (Bravo-Molina et al., 2018; Forsythe et al., 2016). Pese a esto, ningún ClinRO alcanza niveles notables de fiabilidad que puedan hacerlos recomendables, por lo tanto, la escala PEDIS se considera la referencia más acertada de entre todas las opciones actualmente disponibles.

En la revisión sistemática correspondiente al Apartado 3, la escala de Wagner fue registrada como la utilizada en la mayoría de ensayos clínicos, dado que es más antigua que la gran mayoría de instrumentos ClinRO (Wagner, 1981). Esta escala posee propiedades psicométricas también adecuadas (AUC-ROC=0,89) y una fiabilidad intraobservador moderada, pero desde el punto de vista clínico, resulta incompleta, dado que solo se basa en el grado de profundidad de la UPD y no tiene en cuenta factores muy importantes como el exudado, la infección, la extensión o la zona donde se produce: aspectos que las escalas de aparición posterior sí contemplan (ver Tabla 12).

Tabla 12: Escala PEDIS.

Grado	Perfusión	Extensión	Profundidad	Infección	Sensibilidad	Puntos
1	EAP -	Intacto	Intacto	No	Alterada	0
2	EAP + ICMI -	<1 cm ²	Superficial	Superficial	No alterada	1
3	ICMI +	1-3 cm ²	Fascia/músculo/tendón	Absceso, fascitis o artritis séptica		2
4		>3 cm ²	Hueso o articulación	SIRS		3

ICMI: isquemia crítica de los miembros inferiores; SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Otra de las escalas que mostró propiedades psicométricas notables fue la escala DFUAS, pero no se basó en el riesgo de amputación (Arisandi et al., 2016), simplemente se validó utilizando 2 escalas de clasificación de la UPD como *gold standard*. Su estudio de validación fue el único -junto al mTCNS- interpretable desde los criterios de COSMIN y los criterios clásicos (ver Tablas 9 y 10).

Para evaluar la curación de la UPD, el ClinRO con mejores propiedades psicométricas fue el Sistema CHS (Margolis et al., 2003). Aun así, no se conoce su fiabilidad ni la de ninguno de los otros 3 instrumentos que miden esta variable, por lo que su uso debe limitarse al máximo. Puesto que la antítesis de la curación de la herida es la amputación, parece más seguro emplear los ClinRO que evalúan el riesgo de amputación debido a su mayor desarrollo e integración en los protocolos de actuación médica (Schaper et al., 2020).

La infección de la UPD no parece ser aún valorable mediante ninguno de los ClinRO expuestos en los resultados del presente trabajo, puesto que ninguno aporta propiedades de fiabilidad, y las propiedades de validez que aportan son incompletas e insuficientes.

El ClinRO *Leg Ulcer Measurement Tool* fue el único instrumento que aportó valores de *responsiveness* además de las propiedades de validez y fiabilidad pertinentes, lo que hace que su análisis estadístico sea el más completo. Está validado para la medición del tamaño de la UPD con respecto al *gold standard* de referencia en medición de úlceras (Woodbury et al., 2004), por lo que su uso supone múltiples ventajas debido a su simplicidad (sólo se requiere una regla de medición) con respecto a otros instrumentos que puedan suponer mayor gasto de recursos.

4.4.RECOMENDACIONES

El método de validación más común en los estudios revisados fue el uso de tablas de contingencia 2x2. Esto sugiere una tendencia a someter los instrumentos ClinRO a una validación externa que no cumple las directrices de COSMIN, seguidas únicamente en 4 estudios de esta revisión. Probablemente esto se deba a la dificultad para definir este tipo de instrumentos debido a su carácter multifactorial (comprende preguntas, empleo de OCOMs y/o tests). Se recomienda establecer un criterio de validación de instrumentos ClinRO que utilice una metodología única para facilitar la difusión, comprensión y comparación de los resultados.

Se observó una importante ausencia del cálculo de las propiedades psicométricas que se derivaron de la sensibilidad y la especificidad (PPV, NPV, LR+ y LR-), por lo que recomendamos que se calculen todas las propiedades psicométricas en futuros estudios de validación para facilitar la comparación y la elección de instrumentos a clínicos e investigadores.

Asimismo, en los estudios de validación hubo una baja frecuencia de cálculo de la fiabilidad inter- e intraobservador, que son propiedades fundamentales para determinar la recomendación de los instrumentos tipo ClinRO, por la influencia del criterio y las habilidades del clínico o investigador. Del mismo modo, el *responsiveness* sólo se conoció para una escala (Woodbury et al., 2004), lo que hizo que se perdiera información sobre la sensibilidad al cambio para la gran mayoría de las escalas evaluadas en esta revisión.

Sólo 12 estudios de validación especificaron el tipo de diabetes de los sujetos de su muestra, y esto podría tener un impacto en aspectos como la neuropatía diabética (Jende et al., 2018), por lo que parece necesario incluirlo en futuros estudios.

4.5.LIMITACIONES

El presente estudio tiene una serie de limitaciones que deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados. En primer lugar, aunque se ha intentado realizar una búsqueda lo más amplia posible desde el punto de vista lingüístico incluyendo cinco idiomas (inglés, francés, español, portugués e italiano), es posible que no se hayan tenido en cuenta otros instrumentos publicados en un idioma distinto de los mencionados. En

segundo lugar, en el presente estudio se hizo un enorme esfuerzo por sintetizar las características psicométricas más frecuentemente estudiadas para facilitar la comparación entre los instrumentos; sin embargo, pueden hallarse otras características psicométricas que no se han discutido de forma analítica en este estudio.

4.6. CONCLUSIONES

Una vez procesados y discutidos los resultados del estudio, se da lugar a la consecución del Objetivo 2.2 del presente trabajo, respondiendo exclusivamente a los que hacen referencia a los instrumentos tipo ClinRO:

Existe una notable falta de información en general sobre las características psicométricas de los instrumentos ClinRO que se incluyen en esta revisión, algunos instrumentos resultaron ser válidos y fiables para la evaluación de la neuropatía diabética (UENS), el riesgo de ulceración (QHRFF); la evaluación, puntuación de DFU y riesgo de amputación (PEDIS y SINBAD); y, medición de DFU (LUMT). Sin embargo, es necesario seguir investigando para mejorar la fiabilidad y la validez de las propiedades de estas escalas recomendadas, de acuerdo con las evidencias aportadas en la literatura.

5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GENERALES

5.1. SOBRE EL ESTADO ACTUAL DE LOS INSTRUMENTOS OCOM Y CLINRO EN LA ENFERMEDAD DE PIE DIABÉTICO

En las primeras fases del presente trabajo de investigación, se ha podido observar una gran cantidad y heterogeneidad de instrumentos que a priori, son recomendables para su uso en la población con EPD activa o con riesgo a padecer EPD. No obstante, cuando la literatura científica publicada se somete a un proceso sistemático y metódico de revisión en el que se analizan las propiedades psicométricas de los instrumentos y se examina la metodología empleada en los estudios de validación, se observa que el número de instrumentos recomendables se reduce notablemente hasta el punto en el que incluso existen variables que no pueden ser medidas de forma válida y fiable con ningún método.

Una vez expuestos en los anteriores apartados los instrumentos disponibles con unos niveles de validez y fiabilidad mínimamente aceptables, surgen diferentes cuestiones relativas a la elección entre los tipos de instrumento. Por ello, se dedicará este subapartado a la realización de recomendaciones y a discutir sus principales carencias desde una perspectiva más general.

Los instrumentos de tipo OCOM Neuropad®, NerveCheck® y Sudoscan® son a priori los más recomendables para el diagnóstico de la neuropatía diabética, pero la fiabilidad no se conoce en ninguno de ellos, solo en NerveCheck; por ende, se recomienda estudiar esta fundamental propiedad psicométrica en estudios futuros. Se halló un instrumento de tipo ClinRO que superó las carencias psicométricas de estos instrumentos: la escala mTCNS. Este ClinRO consiste en una batería de tests y preguntas sobre los síntomas del paciente, que hace que la información aportada sea más completa y de un mayor valor clínico que la que puede aportar un instrumento de tipo OCOM. En conclusión: sus propiedades psicométricas favorables y su alta disponibilidad lo convierten en el instrumento de elección para la valoración la neuropatía diabética.

Acorde a los resultados, parece conveniente realizar una especificación sobre si la variable estudiada es la neuropatía diabética o la variante autonómica de la misma, puesto que poseen manifestaciones y fisiopatologías diferentes. Por ello, para la medición específica de la neuropatía autonómica, Sudoscan® es el instrumento de referencia en uso clínico, aunque se recomienda estudiar su fiabilidad en estudios futuros.

En el estudio de la neuropatía diabética se da con frecuencia la situación en que un instrumento de tipo OCOM forme parte de una batería de pruebas conformada como un instrumento tipo ClinRO, por ejemplo: el mTCNS incluye el uso de un diapasón de 128Hz. Esta situación ha de continuarse de un análisis crítico donde se asegure que la completitud inherente a una batería de pruebas genere un diagnóstico más valioso que una de sus partes, ya que, de no ser así, merece más valor reducir todo el esfuerzo diagnóstico al uso de esta simple parte. En este caso particular, el mTCNS proporciona un diagnóstico de mayor calidad que el diapasón de 128Hz.

Para la evaluación de la EAP únicamente se han encontrado instrumentos de tipo OCOM en la literatura científica. El ITB medido mediante oscilometría automática y la medición de la TcPO2 con monitor son los instrumentos de referencia en uso clínico debido a sus altas propiedades psicométricas y a la mínima intervención humana que requiere su empleo. Se recomienda continuar estudiando la validez y fiabilidad del ITB e IDB con métodos clásicos (eco-Doppler) para su instauración definitiva en los protocolos de actuación de pie diabético dado que su accesibilidad es mucho mayor y su coste y propiedades físicas, mucho más favorables.

El riesgo de ulceración ha sido una variable estudiada sin éxito, puesto que, aunque se han desarrollado diferentes ClinRO para su medición, todos poseen defectos metodológicos en su validación que impiden que se pueda recomendar alguno. Según este trabajo, parece más conveniente el empleo de instrumentos de tipo OCOM como la imagen hiperespectral, pero sobre este último no se ha estudiado la fiabilidad, por lo que no se deben realizar recomendaciones de uso de ningún instrumento para medir esta variable de forma válida y fiable.

Para la evaluación de la UPD y el riesgo de amputación, tampoco existe un ClinRO que cumpla con todas las exigencias estadísticas para ser recomendado. Salvando su baja fiabilidad intraobservador, el único ClinRO potencialmente recomendable es la escala PEDIS. No se hallaron instrumentos de tipo OCOM que estudiaran esta variable.

Para la valoración de la infección en la UPD, la situación es similar al punto anterior, dado que no existen datos sobre la fiabilidad de ningún ClinRO. Sin embargo, esta variable ha sido estudiada con éxito por varios OCOMs, por lo que se recomienda utilizar este tipo de instrumentos para su medición. El más destacado debido a su simplicidad y

buenas propiedades psicométricas fue la prueba *probe-to-bone* para el diagnóstico de osteomielitis, aunque se requiere un estudio de calidad que explore su fiabilidad para instaurarla de forma definitiva en los protocolos de actuación en infecciones de UPD.

Una variable en la que se pueden elegir indistintamente dos instrumentos de diferente índole es la medición de las dimensiones de la UPD que ha sido estudiada exitosamente mediante el ClinRO “LUMT” y el OCOM “3DWAM®”, aunque el primero sea más interesante para su uso clínico debido a su reducido coste y fácil accesibilidad.

Para obtener resultados con el mayor valor clínico, resultaría interesante combinar los instrumentos ClinRO, PROM, OCOM y/o biomarcadores para obtener un enfoque multidisciplinar y completo de la monitorización y el seguimiento del paciente, ya que, el uso de cualquiera de estos tres enfoques no es excluyente del otro; por ejemplo: pueden coexistir una UPD con bajo riesgo de amputación en un paciente con niveles altos de HbA_{1c}, un estilo de vida sedentario y malos hábitos, ya que todos ellos juegan un papel importante en la evaluación y de los pacientes con EPD.

5.2.SOBRE LA ADAPTACIÓN TRANSCULTURAL DEL DFSQ- UMA Y LA CREACIÓN DE UN INSTRUMENTO PROM

Hasta el momento no se habían desarrollado revisiones sistemáticas similares a la realizada en este trabajo de investigación, dado que se han clasificado los instrumentos según el origen del resultado proporcionado. Sin embargo, sí se han realizado varias revisiones sistemáticas similares sobre los instrumentos tipo PROM, dado que es un tipo de instrumento más consolidado y reconocible en la literatura por su formato de cuestionario.

Una revisión sistemática similar al presente trabajo (Romero-Collado et al., 2022) fue realizada sobre instrumentos PROM que miden la calidad de vida en pacientes con EPD, de la cual se extrajeron 4 cuestionarios que, aunque poseían un alto potencial estadístico no fueron recomendables por diversas carencias. De manera similar, otra revisión sistemática reciente (Pérez-Panero et al., 2021) exploró todos aquellos instrumentos PROM en base a sus propiedades psicométricas validados en pacientes con EPD, concluyendo que solamente existen 2 cuestionarios recomendables para su uso, pero tan

solo en conjunción, dado que también poseen diversas carencias cuando se usan de forma independiente.

En base a la revisión sistemática inicial que forma parte de este trabajo (Apartado 3.2), los instrumentos de tipo PROM fueron revisados y analizados para seleccionar cuáles de ellos medían variables de interés relacionadas con la EPD, y varios sirvieron como base para adaptar ciertos ítems y estructuras.

Para la creación de un PROM en el presente trabajo, se contó con un grupo de tres investigadores expertos con más de 5 años de experiencia para la realización de todos los pasos (Artino et al., 2014) y se siguieron las normas expuestas en la Declaración de Helsinki sobre los principios éticos en investigación.

Durante el desarrollo de los ítems se realizó una encuesta a 50 profesionales sanitarios de diferentes ámbitos, todos ellos relacionados con el contexto de la EPD (podólogos/as, enfermeros/as, médicos endocrinos, vasculares, internistas, de urgencias etc.) en la que se les solicitó el desarrollo de 25 preguntas pertinentes y dirigidas a la población diana. Seguidamente, se procedió a una revisión y análisis de todas las preguntas recogidas por parte de los investigadores para desarrollar y seleccionar los ítems que serán potencialmente empleados en el PROM definitivo que, en primera instancia, se denominaría “DiabeQ”.

Para la realización del estudio piloto donde se explorarán las propiedades psicométricas de DiabeQ, se contó con pacientes que asistieron a la Unidad de Pie Diabético del Hospital Civil de Málaga (Málaga, España) para la evaluación o el tratamiento de afecciones del pie durante los meses de diciembre de 2019 y marzo de 2020. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con DM tipo 2, con motivo de consulta relativo al dolor en los pies, evaluación neurológica y vascular rutinaria o incapacidad para el autocuidado. Fueron excluidos los pacientes con amputación parcial o total en ambos miembros inferiores, pacientes con baja comprensión lectora o dificultades notables de audición o expresión verbal y pacientes con otras comorbilidades que puedan interferir en el transcurso de la EPD (p.ej: artropatías degenerativas o inflamatorias avanzadas, rehabilitación activa de un accidente traumático, trastornos mentales severos etc.).

El instrumento PROM desarrollado por el equipo de investigación, además de tener un tiempo de compleción reducido (25 ítems), tiene en cuenta los hábitos del paciente, la

repercusión de la DM o sus problemas en los pies en su actividad física o la rutina diaria, el impacto psicológico y socioeconómico, la culturización del paciente sobre la EPD y el dolor. Además, su mayor ventaja es que no necesariamente el paciente debe padecer EPD para poder utilizar el instrumento y simplemente puede ser un paciente de riesgo, ya que el instrumento promete excelentes propiedades de validez y fiabilidad en los estudios piloto realizados.

Debido a encontrarse en fase de recogida y análisis de datos para su redacción y publicación, este nuevo instrumento no se ha decidido incluir en los resultados de este trabajo. Este instrumento pretende ser válido para su empleo en territorios de habla oficial inglesa (39 países) y española (21 países), por lo que puede suponer un gran avance para los sistemas de salud y entornos clínicos dado que pueden registrar adecuadamente el estado de salud de los pacientes con riesgo de padecer EPD o con un proceso de EPD activo.

De manera paralela se comenzó el proceso de traducción y adaptación transcultural del cuestionario DFSQ-UMA (Navarro-Flores et al., 2015) (ver Anexos 7.2 y 7.3) a la lengua inglesa. Para ello, además de la contextualización del trabajo, se recogieron datos de pacientes que acudieron a la Unidad de Podología del Centro Sanitario de Birkirkara (Birkirkara, Malta), en concreto, pacientes con DM con motivo de consulta relativo a la salud de los pies. El inglés es lengua oficial de la República de Malta y en dicho territorio, la prevalencia de la DM es alta (Cuschieri, 2020). Debido a que la podología es una especialidad cubierta por el sistema público de salud maltés, es una localización ideal para la adaptación y validación de cuestionarios relacionados con la EPD.

5.3. LIMITACIONES Y PROSPECTIVA

Durante el proceso de revisión, y de obtención y discusión de los resultados, se han encontrado dificultades y observado carencias en la literatura científica sobre instrumentos en pacientes con EPD. Desde este punto de vista, se recomienda subsanar los siguientes defectos expuestos a continuación:

- En la literatura científica explorada se ha encontrado una carencia básica de forma reiterada: la falta de acuerdo en la terminología en el ámbito de la EPD. Esto hace que la búsqueda en las bases de datos no sea fluida, y haya que tener en cuenta la

existencia de sinónimos en algunos términos que confundan a la comunidad científica y médica. Además, las diferentes nomenclaturas con la intención -o no- de referirse a un mismo término, genera divagaciones en sus definiciones.

- Para la correcta organización del presente trabajo, se ha optado por la clasificación de los instrumentos de medición según la entidad que más relevancia tiene en la valoración: el propio instrumento (OCOM), el clínico/medidor (ClinRO) o el propio paciente (PROM). Aunque estas subdivisiones aparecen descritas en diferentes estudios (ver Apartado 1.4.1.), no son especificadas en los estudios de validación, lo que genera de nuevo problemas en la búsqueda y en la interpretación de los instrumentos (¿hasta qué punto interviene un clínico en el juicio sobre un resultado?). Por ello, se cree conveniente aclarar cuál es la índole del instrumento que está siendo explorado en cada estudio de validación que pueda propiciar dudas de este tipo.
- Por norma general, existe una baja caracterización de la muestra en cuanto al tipo de diabetes, el tiempo de evolución de esta y el tratamiento bajo el que se encuentra (si lo hubiese). La exploración de estas variables es fundamental para mejorar la precisión y aplicabilidad de los resultados de los estudios.
- Se denota un deficiente consenso entre el seguimiento de las guías COSMIN y el empleo de tablas 2x2 para extraer las propiedades psicométricas de los instrumentos de tipo ClinRO. Este hallazgo dificulta la comparación entre instrumentos.
- Así como se dio un cálculo incompleto de las propiedades psicométricas de los instrumentos acorde a las tablas 2x2, llama poderosamente la atención la marcada ausencia del estudio de la fiabilidad inter- e intraobservador de los instrumentos, lo que priva a los investigadores de promover su recomendación de uso.
- Se ignora con demasiada frecuencia el cálculo del *responsiveness*, una cualidad estadística que confirma la validez estadística sensible al resto de condicionantes externos y variables que se pueden generar con el paso del tiempo y pueden afectar al valor de la medición.
- Heterogeneidad en la elección de *gold standard* para la validación de instrumentos que miden una misma variable, que sitúan al investigador en un conflicto cuando las propiedades psicométricas del instrumento son adecuadas pero el *gold standard* empleado no es el de referencia.

- El instrumento desarrollado en el presente trabajo (DiabeQ), posee excelentes propiedades psicométricas, pero aún no se ha relacionado con variables de interés clínico más específicas de la EPD (por ejemplo: con el riesgo de ulceración o amputación). Por ello, se recomienda continuar trabajando en el desarrollo activo de DiabeQ desde el punto de vista psicométrico.
- Pese al elevado porcentaje de población mundial que puede emplear el instrumento de forma fiable, se debe ampliar la adaptación transcultural y traducción del instrumento DiabeQ para expandir su uso en países en los que el español y el inglés no son lengua oficial.

5.4. CONCLUSIONS

There are instruments with adequate psychometric properties to be recommended for use in patients with active DFD or at risk, either for clinical or research purposes and in a context that can be transferred to regular clinical practice in health care systems. At the same time, many deficiencies were found in the psychometric properties of most of the instruments reviewed. To complete this process, a PROM-type instrument has been proposed for development that might address the main limitations of the existing instruments.

The answers to the research questions formulated at the beginning of this work (see Section 1.10) are the following:

How many instruments are available in the scientific literature that measure variables in patients with DFD or in patients at risk for this complication and what kind of instruments are they?

After individual analysis of the measurement instruments resulting from the current systematic review, it was concluded that there are n=98 instruments available for the measurement of variables in these patients. All of these instruments have demonstrated some degree of statistical validity and/or reliability. In terms of classification, n=44 were OCOM; n=42 were ClinRO and n=12 were PROM.

Once selected, which are the most outstanding and recommendable for clinical and research use based on their psychometric properties and other qualities?

Fortunately, there are enough instruments for the measurement of the most clinically relevant variables, but once a thorough analysis was made, we could confirm that there are really few instruments whose validity and reliability is adequate.

The OCOM type instruments Neuropad®, NerveCheck® and Sudoscan® are the most recommended for the diagnosis of diabetic neuropathy, although their reliability has not been calculated, but for NerveCheck. A ClinRO-type instrument was found to overcome these psychometric shortcomings: the mTCNS scale. Moreover, this ClinRO consists of a battery of tests and questions about the patient's symptoms, which makes the information provided more complete and of greater clinical value. For the specific measurement of autonomic neuropathy, Sudoscan® is the benchmark instrument in clinical use, although its reliability is recommended to be studied in future research.

For the assessment of PAD only OCOM type instruments have been found in the scientific literature. The TcPO₂ measurement with monitor was highlighted due to its high psychometric properties and the minimal human intervention required for its use. It is recommended to continue studying the validity and reliability of ABI and TBI with handy non-expensive methods (such as echo-Doppler) for its definitive implementation in diabetic foot protocols, due to its accessibility, lightness, and low cost. Automated oscillometer would perform a high-quality assessment of ABI and TBI if these indexes showed good psychometric properties.

The risk of ulceration has been a variable studied without success: although different ClinRO have been developed for its measurement, they all have methodological lacks in their validation process. According to this work, it seems more convenient to use OCOM-type instruments such as hyperspectral imaging, but the reliability of the latter has not been studied, so no recommendations should be made for the use of any instrument yet.

For the assessment of DFU and amputation risk, there is also no ClinRO that meets all the statistical requirements to be recommended. Letting aside its low intra-rater reliability, the only recommendable ClinRO is the PEDIS scale. No OCOM-type instruments were found that studied this variable.

For the assessment of infection in the DFU, the situation is similar since there are no data on the reliability of any ClinRO. However, this variable has been successfully studied by several OCOM instruments. The most prominent due to its simplicity and good psychometric properties was the probe-to-bone test for the diagnosis of osteomyelitis, although a better-quality study to explore its reliability is required to implement it ultimately in DFU infection protocols.

The measurement of DFU dimensions can be assessed indistinctly with two different instruments: the ClinRO "LUMT" and the OCOM "3DWAM®", although the former is more interesting for clinical use due to its low cost and accessibility.

To obtain results with the highest clinical value, it would be interesting to combine ClinRO, PROM, OCOM and/or biomarkers to obtain a multidisciplinary and comprehensive approach to patient monitoring and follow-up, as the use of any of these three approaches is not exclusive of the other.

How can the problem of the lack of a suitable PROM for patients with or at risk of DFD be addressed?

The solution arises from creating a PROM-type instrument that meets the requirements of the population at risk or with active DFD, as the existing instruments do not address certain key aspects. To this end, a PROM instrument (DiabeQ) is being developed which, in addition to addressing these aspects, has shown valuable psychometric properties in the pilot study. This aforementioned process is yet to be published in the future. As an outcome of this project, the cross-cultural adaptation of DFSQ-UMA was begun since it is the best option currently available.

The impact of the exposed research work is explained in two ways:

- It has succeeded in exposing the clinical and scientific community to the current situation regarding measurement instruments, in order to make use recommendations based on scientific criteria with practicality nuances. The implementation of the findings of this work in clinical practice guidelines may lead to a significant improvement in the usual protocols in public health systems as well as in private practice, which may be associated with an increase in the prevention of ulcerations, amputations and -from a long-term perspective- mortality in patients with DM. This has other positive consequences for this population: higher clinical quality patient care, more accurate time management and reduced expenditure of financial resources.

Also, the challenging findings concerning previously conducted studies have no other purpose than to motivate and encourage researchers and clinicians to address the shortcomings pointed out in this work.

- To promote the creation of a new and unique diagnostic tool with a statistical quality that is considerably superior to that of existing instruments that have been used to date for the same purposes. The PROM instrument yet to be validated in this work will try to address all aspects of such a multifactorial disease as DFD and its validation process is following all current recommendations, standing out as the only PROM created specifically for patients either at risk or actively suffering from DFD. In addition, this research work involves the cross-cultural adaptation to English of the only PROM that comes close to assessing this type of patient: the DFSQ-UMA questionnaire, which allows researchers to use this instrument in an English-speaking population on patients with DM in which they attempt to assess other aspects related to self-care.

6. ABSTRACT

BACKGROUND

In 2019, 463 million people globally were living with diabetes mellitus (DM), and approximately 50% of them were unaware of this fact. In Spain, statistics analysed in 2020 reveal that the incidence of type 2 DM is 11.6 cases/1000 person-years, i.e., approximately 386,000 new cases of DM are diagnosed each year in the adult population. The prevalence is 13.8% of the total adult population (Rojo-Martínez et al., 2020).

Diabetic neuropathy is the most common and problematic complication among patients with DM: it is one of the constant conditions in diabetic foot disease (DFD), directly causing the inadvertent occurrence of primary skin lesions due to lack of nociception, the onset of osteoarticular deformities due to neuromuscular impairment added to alterations in plantar skin sweating, which favour the appearance of secondary skin lesions due to xerosis and increased thickness of the soles of the feet (Lázaro-Martínez et al., 2021).

Peripheral arterial disease (PAD) consists on the progressive narrowing and blockage of peripheral arteries, especially in the lower extremities (Jude et al., 2010). DM is one of the main risk factors for PAD, with the prevalence of PAD among diabetics being 20-30% according to the most recent epidemiological studies (Akalu & Birhan, 2020).

There is one condition where PAD and diabetic neuropathy converge: DFD. Although it has received numerous definitions, the most recent and accepted is the one proposed by the International WorgIWGDF in 2020, which states: "diabetic foot is defined as infection, ulceration or tissue destruction of the foot of an individual who has been diagnosed with DM, coexisting with neuropathy and/or PAD in the lower limbs" (Netten et al., 2020).

A diabetic foot ulcer (DFU) is defined as an ulcer in the foot of a patient diagnosed with DM and commonly accompanied by neuropathy and/or PAD in the lower limbs (Netten et al., 2020). Once a DFU has formed, the chances of healing are lower than in other wound types in patients without DM (Loots et al., 1998). Complications of DFUs include infection, osteomyelitis, Charcot foot and amputation.

Regarding complications of DFU, it is known that one third of the entire diabetic population will suffer a DFU at least once in their lifetime, and more than 50% of these patients will develop an infection event (Hobizal & Wukich, 2012). It is estimated that, of all amputations performed in patients with DM, 85% are due to a DFU complication

(Moxey et al., 2011) and that an amputation is conducted every 30 seconds worldwide (Boulton, 2019). The cost of DFUs is high, as their prevention, diagnosis and treatment (which may require hospital admission if major complications occur) make considerable use of human and material resources (Fernández Torrico & Expósito Tirado, 2013).

Amputation is defined as the resection of a segment of the lower limbs, either from a bone or from a joint. An amputation is considered major if performed proximal to the ankle joint, and minor if distal or performed at the ankle (see Table 1) (Netten et al., 2020). Amputation is the most feared stage for patients with DFD, above death (Wukich et al., 2018), which is related to epidemiological data indicating that 46% and 57% of patients with a minor and major amputation, respectively, die within 5 years, which exceeds the mortality of most cancers (Figure 7). In the event of a complete cure of a UPD, 65% of these patients will develop it again within 5 years, and 90% within 10 years, making re-ulceration a highly recurrent problem in which prevention plays a key role (Armstrong et al., 2020).

Diagnosis is crucial for patients with DFD, as early diagnosis of DN and/or PAD in patients who do not yet suffer from DFU allows certain prevention and treatment strategies to be adapted and thus prevent its onset. Investing in prevention, diagnosis, and assessment campaigns for patients with DFD would increase survival and reduce costs related to the treatment of DFUs and amputations, as long as resources are used appropriately (Barshes et al., 2017).

Measurements are cornerstone of clinical practice and medical-health research, constituting the basis for diagnosis, prognosis and outcome assessment of medical interventions (Engel & Schutt, 2014). An ERC is any assessment that can be influenced by human choice, judgement or motivation. There are four types of ERCs: patient-reported outcomes, clinician-reported outcomes, observer-reported outcomes, and performance outcomes. On the other hand, objective clinical outcome measures (OCOMs) consist of devices, tests, and tangible instruments that provide an objectified outcome with some degree of validity and reliability (González-Sánchez et al., 2016). Clinician-reported outcomes (ClinRO) are assessments in which a member of the research team with appropriate professional training makes the assessment based on an instrument (Powers et al., 2017).

Patient reported outcome measures (PROMs) are mostly questionnaires or forms assessing variables such as health status, quality of life, symptoms, functioning and satisfaction with care or treatment (Velentgas et al., 2013). Due to their low cost and feasible acquisition and distribution, they allow a larger and geographically heterogeneous sample to be studied in a relatively short time (Williamson et al., 2002). Recently, a systematic review addressed the problem of the small number of valid and reliable PROM-type instruments that have been designed according to the inherent characteristics of patients with DFD (Pérez-Panero et al., 2021). The DFSQ-UMA questionnaire (Navarro-Flores et al., 2015) proved to be one of the most recommendable: it consists of 16 items each with 5 predefined possible answers, which are responsible for assessing the degree of foot self-care of patients with DM, although it is only adapted for use in Arab, Persian and French populations (Garcia-Paya et al., 2019; Mahmoodi et al., 2021; Navarro-Flores et al., 2022). This systematic review concluded the need to design an appropriate instrument and the need for cross-cultural adaptation of most of them. Currently available PROMs do not take into account all biopsychosocial and pathological components of DFD and it is recommended to use a combination of several PROMs until a single questionnaire suitable for this purpose is developed.

When assessing a patient, measurement tools are required to measure certain variables with the highest level of validity and reliability. The COSMIN taxonomy consists of classifying psychometric properties into three groups: validity, reliability and responsiveness. In addition, these three groups contain specific properties.

The ability of an instrument to correctly identify patients with a condition is called sensitivity; the ability to correctly identify patients without the condition is called specificity (Swift et al., 2020). Once both are known, there are three values calculated from these that will help clarify diagnostic utility: PPV, NPV and LR. The main limitation of this traditional method is the reliance on a single defined criterion or cut-off value to determine a true positive or negative result. ROC analysis is the most powerful statistic and provides insight into the sensitivity and specificity of an instrument aggregated across the continuum of its possible cut-off points (Linden, 2006).

In this context, it is interesting to know the role of measuring instruments in the prevention of DFD. For this purpose, it should be clarified at which point in the course of

disease such instruments can be useful in terms of prevention levels: primary, secondary and tertiary (Kisling & M Das, 2021).

There are limited scientific studies on patients with DFD describing the effectiveness of primary and secondary prevention, although there are promising studies on the ability of a simple clinical examination to prevent amputations in patients with DM, but the evidence is not yet sufficient to support the value of primary prevention in these patients (Ang et al., 2017; Pérez-Panero et al., 2019).

So many instruments are currently available for the measurement of variables in patients with DFD that it is a challenge for clinicians and researchers to determine which one should be implemented in each situation (A. Wang et al., 2020).

In order to make a choice of the most appropriate instrument, critical reading and in-depth examination of validation studies is necessary. Methodological issues such as the characteristics of the sample on which the study was conducted, the choice of similar statistical parameters that facilitate the comparison between studies, or the knowledge of all relevant psychometric properties are decisive (Dunn, 1996).

Other characteristics inherent to the instrument, beyond its psychometric and/or statistical quality, are also a subject of study: cost, accessibility, time consumed, physical properties, ease of handling, etc. Normally, these characteristics are not addressed in scientific studies, and are left to clinical experience or to the objectives proposed in future studies. A measurement instrument, regardless of its type, must be valid, reliable, affordable, accessible, quick to produce results, small-sized (or minimum number of items) and intuitive to use (Velentgas et al., 2013).

Therefore, it is essential to explore all the instruments in the scientific literature that have been used to measure variables in patients with DFD, in order to know which of them are suitable for the diagnosis, assessment and follow-up of patients, and especially, to know the limits of their use in patients with DM and/or DFD from a preventive approach.

Systematic reviews and meta-analyses are essential tools for summarising evidence accurately and reliably. They serve multiple purposes in the clinical and research environment; the PRISMA guidelines (Moher et al., 2009) were created to address the shortcomings in the methodology of systematic reviews and meta-analyses and to improve their quality.

Given the foregoing, there is sufficient precedent to develop several research questions. For this purpose, the PICO (Patients, Intervention, Control and Outcomes) strategy was followed, in which the target patients, the intervention to be addressed (treatment or diagnosis), the comparison with a placebo or a gold standard, and the desired outcomes must be defined (Aslam & Emmanuel, 2010).

Patients with DM and/or DFD were chosen as the target population. The intervention of interest in this case is aimed at diagnosis, specifically instruments, markers or tests that measure variables related to the foot and/or the risk of developing DFD. In this case, the gold standard used in the original validation studies of such instruments will be considered, and the results to be analysed will be those provided by the validation studies. Therefore, the research questions are as follows:

1. How many instruments are available in the scientific literature that measure variables in patients with DFD or in patients at risk and what type of instruments are they?
2. Once selected, which ones are the most prominent and recommendable for clinical and research use based on their psychometric properties and other qualities?
3. How can the problem of the lack of a suitable PROM for patients with or at risk of DFD be addressed?

OBJECTIVES

AIMING AT QUESTION N°1

To carry out a systematic review of the available scientific literature, identifying and analysing all the measurement instruments that have been used up to date to calculate variables of DFD.

To classify them according to whether they are objective (OCOM), subjective (PROM) or clinician dependent (ClinRO) measurement instruments.

AIMING AT QUESTION N°2

To expose and analyse OCOM and ClinRO instruments independently according to the psychometric properties, in order to support the discussion of which are potentially recommended for use in clinical practice and research.

To elaborate recommendations for the use of the instruments to encourage future research that can solve the shortcomings from the psychometric point of view.

AIMING AT QUESTION N°3

The development of a PROM instrument that addresses the different features of patients with active DFD or at risk of developing it and which solves lack of the PROM instruments currently available.

MATERIAL AND METHODS

FIRST SCREENING

Following consensus among the members of the research team, it was agreed to use the protocol proposed by PRISMA and the following strategy was defined to carry out an exhaustive initial search in the reference databases (Medline, Scopus, Cochrane, SCielo, PEDro and EMBASE):

((("foot" OR ("ankle" OR "ankle joint")) AND "diabet*") OR ("diabetic foot" OR ("diabetic" AND "foot")))) AND ("assess*" OR "tools" OR "instrument*"))

This systematic review was registered with PROSPERO (no. CRD42019118202). For the selection, the Rayyan QCRI tool designed for systematic reviews was used by three researchers with a lasting experience in tool development and systematic reviews who independently reviewed the titles and abstracts of all articles, classifying them as included or excluded according to inclusion and exclusion criteria defined in the full text. In the case of lack of full agreement among the researchers regarding the articles included and excluded, they must reach a consensus at a subsequent meeting.

SECOND SCREENING

Once the selected articles were collected following consensus among the researchers, an analysis was organised in order to extract the outcome variables explored in each study, along with the measurement instruments used, regardless of their type/classification. For this purpose, a specific reading of the "Material and methods" or "Methodology" sections of each document was carried out, and the variables and their measurement instruments were listed in an organised manner in a spreadsheet. The variables and instruments were

compiled by quoting textually the wording of the studies in which they appear in the first screening.

Next, a specific search process was initiated for each instrument in order to classify them according to their type; in this case, they were divided into PROMs (patient-reported measurement instruments), OCOMs (objective measurement instruments) and ClinROs (clinician-reported instruments: scales, test batteries, etc.). For this search, we proceeded to the individual study of each measurement instrument in which, using the reference databases (Medline, Scopus, Cochrane, SCielo, PEDro and EMBASE), we analysed their type of application in order to classify them. Inclusion and exclusion criteria are thoroughly defined in the full text.

For this, the search strategy consisted of using the term identifying the specific instrument (either its full name or acronym) along with the term "AND assess* AND (diabet* OR diabetic foot). The rationale for this classification is to structure the systematic review to ensure understanding and application in future research and clinical settings. The PROM-type instruments were then discarded in another group to achieve the proposed objectives.

THIRD SCREENING

Taking the results obtained from the studies on OCOM instruments, an individual study of each instrument was carried out, again using the main databases. The purpose was to find studies showing the psychometric properties of each instrument, which could be provided by a single validation study or by several, e.g., it is possible to consider one study about the sensitivity and specificity of an instrument, and another different study analysing only its reliability.

The search strategy used was to match the term identifying an instrument, followed by the Boolean operators AND and/or OR, and the keywords VALID*, RELIAB*, PSYCHOMETR*, ACCURA* and DIABET* in the title or abstract of the article.

Based on the PRISMA methodology, a review of the title and abstract of each of the search results was carried out, making sure that the relevant psychometric properties of validity and reliability were analysed. For the readability of this paper, it was decided not to include the search results in the form of a flow chart for each of the items. The studies finally selected will be reflected a posteriori in tables. Inclusion and exclusion criteria are thoroughly defined in the full text.

CREATION OF TABLES

For the correct understanding and presentation of the results obtained after the individual analysis of the instruments, it was decided to create tables intended to cover all data and statistical properties related to the type of instruments under study.

The described properties of each instrument were: variable measured by the instrument; instrument name; author and year of publication of the validation study; type of diabetes of the sample; sample size (n); sensitivity; specificity; PPV; NPV; LR+; LR-; AUC-ROC; *gold standard* used in the study; agreement rate with gold standard; inter-rater and intra-rater reliability.

However, as some ClinRO instruments are susceptible to the calculation of psychometric properties that should be assessed according to the COSMIN guidelines (i.e., those that include subjective assessments), another table design was made to accommodate these properties.

INDIVIDUAL ANALYSIS OF VARIABLES AND INSTRUMENTS

Once all the data presented in the previous section were available, an analysis based on the comparison between OCOM-type instruments was carried out. The comparisons were based on 2 criteria:

1. The number of psychometric properties known for each: an instrument X that has similar validity properties (in magnitude) to an instrument Y, will be considered better if more properties (in quantity) of instrument Y are known, as long as their value makes it recommendable for use.
2. The magnitude of each property according to the established standard according to the current statistical trend. In the case of not having been calculated, the validity properties shall be considered in the following order: LR+/-, PPV/NPV, sensitivity/specificity.
3. In the case of the same instrument having properties calculated on the basis of the 2x2 tables and the COSMIN guidelines in different studies, the criterion of the latter shall

prevail as it considers the psychometric features of the instruments to be of greater dimensionality.

4. ClinRO instruments validated exclusively according to the COSMIN guidelines will be dealt with in a different section of the discussion, as it is incompatible to compare these instruments with others in which psychometric properties have been calculated from a more classical perspective.

In a subjective way, after valuing the statistical qualities, a critical analysis was made of the instrument according to the inherent characteristics of its availability, its economic cost, the complexity of handling, the learning curve for its use, the time it takes to produce the results, and other tangible characteristics such as weight, ease of transport or risk for the patient. The gold standard used for the validation of the instruments was also considered if it was the subject of debate.

RESULTS

The presentation of the results of the OCOM instruments was structured post-hoc in 3 different tables, divided according to the type of variable measured by the instrument: variables related to DN, related to PAD and related to DFU characteristics.

In contrast, for the ClinRO instruments, the variables were grouped into 2 groups according to whether they were measured on a sample with an active DFU or whether they could be calculated without the presence of a DFU. In all of these instruments, at least one of the 10 psychometric properties outlined in Section 3.3.1.1 was calculated.

Table 3 shows the variables related to DN and the OCOMs validated for their assessment: 13 variables and 18 OCOMs were included in this category. Most of the variables were related to peripheral neuropathy.

Table 4 shows the variables related to PAD and the OCOMs validated for their assessment: 3 variables and 4 OCOMs were included in this category.

Table 5 shows the variables related to ulcer characteristics and the OCOMs validated for assessment: 9 variables and 12 OCOMs were included in this category.

Table 7 shows the composition and detailed description of the ClinRO instruments as specified in Section 4.3.1.

Table 8 shows the non-DFU variables and the ClinRO instruments validated for their measurement. This category included 2 variables and 20 instruments: 10 for the assessment of diabetic neuropathy and 10 for the assessment of ulceration risk.

Table 9 shows the variables related to DFU together with the ClinRO instruments validated for their measurement. This category included 3 variables and 17 instruments: 10 instruments for the assessment of DFU based on amputation risk, 4 instruments for the assessment of DFU healing and 3 for the assessment of DFU infection.

Table 10 shows the instruments that followed COSMIN guidelines for the measurement of variables. There were 4 variables and 5 instruments included in this group.

The most frequent validation method for the ClinRO instruments was the calculation of psychometric properties using 2x2 tables, used in 17 of the 29 studies; 4 studies were based on COSMIN guidelines, while 8 studies used isolated statistical calculations. The OCOM-type instruments were all validated according to the psychometric properties derived from the 2x2 tables.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

In the early stages of this research work, it was possible to observe a large number and heterogeneity of instruments which at first glance are recommendable for use in the population with active or at risk DFD. However, after a systematic and thorough review process in which the psychometric properties of the instruments and the methodology used in the validation studies are analysed, it is observed that the number of recommendable instruments is significantly reduced.

Having described in the previous sections the available instruments with minimally acceptable levels of validity and reliability, different questions arise regarding the choice between instrument types. Therefore, this sub-section will be used to make recommendations and discuss their main shortcomings from a more general perspective.

The OCOM instruments Neuropad®, NerveCheck® and Sudoscan® are the most recommended instruments for the diagnosis of diabetic neuropathy, but reliability is unknown for them, only known for NerveCheck; the mTCNS overcame the statistical weaknesses of these instruments. This ClinRO consists of a battery of tests and questions about the patient's symptoms, which makes the information provided more complete and of greater clinical value. In conclusion, its good psychometric properties and its high availability make mTCNS the instrument of choice for the assessment of diabetic neuropathy.

According to the results, it seems appropriate to specify whether the variable studied is diabetic neuropathy or its autonomic variant, since manifestations and physiopathology differs. Therefore, for the specific measurement of autonomic neuropathy, Sudoscan® is the reference instrument, although it is recommended that its reliability be addressed in future studies.

For the assessment of PAD only OCOM instruments have been found in this review. The TcPO₂ measurement by monitor is the benchmark instruments in clinical use due to its high psychometric properties and the minimal human intervention required for its use.

Ulceration risk has been studied without success, since, although different ClinRO have been developed for its measurement, they all have methodological issues to be overcome. According to this work, it seems more convenient to use OCOM-type instruments such as hyperspectral imaging, but its reliability has not been studied, so no recommendations should be made for the use of any instrument to assess ulceration risk in a valid and reliable way.

For the assessment of DFU and amputation risk, there is also no ClinRO that meets all the statistical requirements. Letting aside its low intra-observer reliability, the only recommendable ClinRO is the PEDIS scale. No OCOM-type instruments were found.

For the assessment of DFU infection, the situation is similar to the latter, since there are no data on the reliability of any ClinRO instrument. However, this variable has been successfully studied by several OCOMs. The most highlighted due to its simplicity and good psychometric properties was the probe-to-bone test for the diagnosis of osteomyelitis, although a quality study exploring its reliability is required to establish it as an ultimately reliable tool.

DFU dimensions measurement has been successfully studied using the ClinRO "LUMT" and the OCOM "3DWAM®", although the former is more interesting for clinical use due to its low cost and easy accessibility.

No systematic reviews comparable to the one carried out in this research work have been developed so far, as the instruments have been classified according to the origin of the outcome provided. However, several systematic reviews have been carried out on PROM-type instruments, given that it is a more consolidated and recognisable type of instrument in the literature due to its questionnaire format.

One systematic review similar to the present work (Romero-Collado et al., 2022) was carried out on PROM instruments measuring quality of life in patients with DFD, from which 4 questionnaires were extracted but not recommended due to several shortcomings. Similarly, another recent systematic review (Pérez-Panero et al., 2021) explored all those PROM instruments based on their psychometric properties, concluding that there are not a single questionnaire valid and reliable for the specific use in DFD patients.

The PROM instrument (DiabeQ) developed in the present study, in addition to having a reduced completion time (25 items), considers the patient's habits, the impact of DM or its foot problems on their physical activity or daily routine, the psychological and socioeconomic impact, the patient's awareness of DFD and pain. Furthermore, its major advantage is that the patient does not need to suffer from DFD to be able to use the instrument and can simply be an at-risk patient, as the instrument has excellent validity and reliability properties in this case.

This instrument has been validated for use in official English-speaking territories (39 countries) and Spanish-speaking territories (21 countries), so it is a great advance for health systems and clinical settings as they can adequately record the health status of patients at risk of developing DFD or with an active DFD process.

PROSPECTIVE

During the review process and the collection and discussion of the results, weaknesses have been observed in the scientific literature about instruments in patients with PDD and in the methodology used in validation studies. From this perspective, it is recommended that the following limitations be remedied:

- In the scientific literature explored, a basic shortcoming has been repeatedly found: the lack of agreement on terminology in DFD. This results in a lack of fluidity when searching in databases, and the existence of synonyms for certain terms which confuse the scientific and medical community must be considered. In addition, the different nomenclatures, whether or not they are intended to cover the same term, generate digressions in their definitions.

- For the proper organisation of this paper, we have preferred to classify measurement instruments according to the most relevant entity in the assessment: the instrument itself (OCOM), the clinician/measurer (ClinRO) or the patient (PROM). Although these subdivisions are described in different studies (see Section 1.4.1.), they are not specified in the validation studies, which again creates problems in the finding and interpretation of the instruments (to what extent does a clinician intervene in the judgement of an outcome?) For this reason, it is considered desirable to clarify the nature of the instrument being explored in each validation study that may cause doubts of this type.

- There is a low characterisation of the sample in terms of the diabetes type, its duration and the treatment under (if any). Exploration of these variables is essential to improve the accuracy and applicability of study results.

- There is a lack of consensus between following COSMIN guidelines and using 2x2 tables to extract psychometric properties of ClinRO-type instruments. This finding makes comparison between instruments difficult.

- As well as an incomplete calculation of the psychometric properties of the instruments according to the 2x2 tables, the marked absence of inter- and intra-observer reliability of the instruments is striking, which deprives researchers from promoting their recommendation for use.

CONCLUSIONS

There are instruments with satisfactory psychometric properties to be recommended for use in patients with active DFD or at risk of developing DFD, either for clinical or research purposes and in a context which can be extrapolated to routine clinical practice in health systems. However, numerous shortcomings have been found in the psychometric properties of most of the instruments reviewed. To complete this process, a PROM-type instrument has been developed to address the main shortcomings of these instruments.

The answers to the research questions stated at the beginning of this work (see Section 1.10) are the following:

How many instruments are available in the scientific literature that measure variables in patients with or at risk for DFD and what kind of instruments are they?

After individual analysis of the measurement instruments resulting from the presented systematic review, we conclude that there are n=98 instruments for the measurement of variables in patients at risk for or with active DFU. All these instruments have demonstrated some degree of validity and/or statistical reliability. In terms of classification, n=44 were OCOM-type; n=42 were ClinRO-type and n=12 were PROM-type.

Once selected, which are the most relevant and recommendable for clinical and research use based on their psychometric properties and other qualities?

The OCOM type instruments Neuropad®, NerveCheck® and Sudoscan® are recommended for the diagnosis of diabetic neuropathy, but their reliability properties remain uncalculated. The mTCNS scale was found to overcome these psychometric shortcomings. For the measurement of autonomic neuropathy, Sudoscan® is the most recommendable instrument in clinical use, although its reliability is needed to be studied in future research.

For the assessment of PAD, the TcPO₂ measurement with monitor was highlighted due to its high psychometric properties and the minimal human intervention required for its use.

The risk of ulceration could be measured with OCOM-type instruments such as hyperspectral imaging, but its reliability of the latter has not been studied, so no recommendations should be made for the use of any instrument yet.

For the assessment of DFU and amputation risk, the PEDIS scale is the most recommendable instrument, although its intra-rater reliability is not sufficient.

For the assessment of infection in the DFU, the most prominent instrument due to its simplicity and psychometric properties was the probe-to-bone test for the diagnosis of osteomyelitis, although its reliability is yet to be proved in quality studies.

The measurement of DFU dimensions can be assessed indistinctly with two different instruments: "LUMT" and "3DWAM®".

To obtain results with the highest clinical value, it would be interesting to combine ClinRO, PROM, OCOM and/or biomarkers to obtain a multidisciplinary and comprehensive approach to patient monitoring and follow-up, as the use of any of these three approaches is not exclusive of the other.

How can the problem of the lack of a suitable PROM for patients with or at risk of DFD be addressed?

With the development of a PROM-type instrument that meets the requirements of the population at risk for or with active DFU, as the existing tools do not address certain key aspects. To this end, a PROM instrument (DiabeQ) has been proposed which, in addition to addressing these aspects, has shown valuable psychometric properties in the pilot study.

The impact of this research work is captured in two ways:

- It has been achieved to expose to the clinical and scientific community the current situation regarding measurement instruments in order to promote their use on the basis of a scientific criterion with nuances on their practicality. The implementation of the findings of this work in clinical practice guidelines may lead to a significant improvement in the usual protocols in public health systems and in private practice, which may be

associated with an increase in the prevention of DFU, amputations and - from a more distant perspective - mortality in patients with DM. This has other positive consequences for this population: higher quality in patient care, more accurate time management and reduced expenditure of financial resources.

Also, the critical findings regarding previously conducted studies have no other purpose than to prompt and motivate researchers to address the shortcomings pointed out in this work.

- To start the development of a new and unique diagnostic tool with a statistical quality superior to that of existing instruments that have been used to date for the same purposes. The PROM instrument planned in this work attempts to include all aspects of such a multifactorial disease as DFD and its validation process has followed all current recommendations, standing out as the only PROM created specifically for patients at risk or actively suffering from DFD.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbott, C. A., Malik, R. A., van Ross, E. R. E., Kulkarni, J., & Boulton, A. J. M. (2011). Prevalence and Characteristics of Painful Diabetic Neuropathy in a Large Community-Based Diabetic Population in the U.K. *Diabetes Care*, 34(10), 2220–2224. <https://doi.org/10.2337/dc11-1108>
- Akalu, Y., & Birhan, A. (2020). Peripheral Arterial Disease and Its Associated Factors among Type 2 Diabetes Mellitus Patients at Debre Tabor General Hospital, Northwest Ethiopia. *Journal of Diabetes Research*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/9419413>
- Álvaro-Afonso, F. J., Lázaro-Martínez, J. L., Aragón-Sánchez, J., García-Morales, E., García-Álvarez, Y., & Molines-Barroso, R. J. (2014). Inter-observer reproducibility of diagnosis of diabetic foot osteomyelitis based on a combination of probe-to-bone test and simple radiography. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 105(1), e3–e5. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.04.024>
- Ang, G. Y., Yap, C. W., & Saxena, N. (2017). Effectiveness of Diabetes Foot Screening in Primary Care in Preventing Lower Extremity Amputations. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 46(11), 417–423.
- Ankle Brachial Index*. (n.d.). Stanford Medicine 25. Retrieved 16 March 2022, from <https://stanfordmedicine25.stanford.edu/the25/ankle-brachial-index.html>
- Aragón-Sánchez, J., Lipsky, B. A., & Lázaro-Martínez, J. L. (2011). Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: Is the combination of probe-to-bone test and plain radiography sufficient for high-risk inpatients? *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 28(2), 191–194. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03150.x>
- Arisandi, D., Oe, M., Roselyne Yotsu, R., Matsumoto, M., Ogai, K., Nakagami, G., Tamaki, T., Suriadi, null, Sanada, H., & Sugama, J. (2016). Evaluation of validity of the new diabetic foot ulcer assessment scale in Indonesia. *Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 24(5), 876–884. <https://doi.org/10.1111/wrr.12464>
- Armstrong, D. G., Swerdlow, M. A., Armstrong, A. A., Conte, M. S., Padula, W. V., & Bus, S. A. (2020). Five year mortality and direct costs of care for people with

- diabetic foot complications are comparable to cancer. *Journal of Foot and Ankle Research*, 13(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s13047-020-00383-2>
- Artino, A. R., La Rochelle, J. S., Dezee, K. J., & Gehlbach, H. (2014). Developing questionnaires for educational research: AMEE Guide No. 87. *Medical Teacher*, 36(6), 463–474. <https://doi.org/10.3109/0142159X.2014.889814>
- Aslam, S., & Emmanuel, P. (2010). Formulating a researchable question: A critical step for facilitating good clinical research. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS*, 31(1), 47–50. <https://doi.org/10.4103/2589-0557.69003>
- Baba, M. (2001). Diabetic amyotrophy or proximal diabetic neuropathy an immune-mediated condition? *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*, 40(4), 273–274. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.40.273>
- Bagdade, J. D., Root, R. K., & Bulger, R. J. (1974). Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes*, 23(1), 9–15. <https://doi.org/10.2337/diab.23.1.9>
- Bakker, K. (1999). The Dutch consensus on the diabetic foot. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 26(3–4), 277–279. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.1999.tb01399.x>
- Ballard, J. L. (2007). Transcutaneous Oxygen Tension: Principles and Applications. In A. F. AbuRahma & J. J. Bergan (Eds.), *Noninvasive Vascular Diagnosis: A Practical Guide to Therapy* (pp. 491–496). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-84628-450-2_45
- Banik, P. C., Barua, L., Moniruzzaman, M., Mondal, R., Zaman, F., & Ali, L. (2020). Risk of diabetic foot ulcer and its associated factors among Bangladeshi subjects: A multicentric cross-sectional study. *BMJ Open*, 10(2), e034058. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034058>
- Barshes, N. R., Saedi, S., Wrobel, J., Kougiyas, P., Kundakcioglu, O. E., & Armstrong, D. G. (2017). A model to estimate cost-savings in diabetic foot ulcer prevention efforts. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 31(4), 700–707. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.12.017>
- Bijli, A. H., Rasool, A., Wani, A. H., Yasir, M., Bhat, T. A., & Laway, B. A. (2017). Footboards: Indigenous and Novel Method of Screening for Diabetes Peripheral Neuropathy - A Pilot Study. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 21(2), 293–296. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_549_16

- Boulton, A. J. M. (2019). The diabetic foot. *Medicine*, 47(2), 100–105.
<https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2018.11.001>
- Boulton, A. J. M., Armstrong, D. G., Hardman, M. J., Malone, M., Embil, J. M., Attinger, C. E., Lipsky, B. A., Aragón-Sánchez, J., Li, H. K., Schultz, G., & Kirsner, R. S. (2020). *Diagnosis and Management of Diabetic Foot Infections*. American Diabetes Association.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554227/>
- Bracewell, N., Game, F., Jeffcoate, W., & Scammell, B. E. (2012). Clinical evaluation of a new device in the assessment of peripheral sensory neuropathy in diabetes. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 29(12), 1553–1555. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03729.x>
- Brannagan, T. H., Promisloff, R. A., McCluskey, L. F., & Mitz, K. A. (1999). Proximal diabetic neuropathy presenting with respiratory weakness. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 67(4), 539–541.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.67.4.539>
- Bravo-Molina, A., Linares-Palomino, J. P., Vera-Arroyo, B., Salmerón-Febres, L. M., & Ros-Díe, E. (2018). Inter-observer agreement of the Wagner, University of Texas and PEDIS classification systems for the diabetic foot syndrome. *Foot and Ankle Surgery*, 24(1), 60–64. <https://doi.org/10.1016/j.fas.2016.10.009>
- Bril, V., & Perkins, B. A. (2002). Validation of the Toronto Clinical Scoring System for diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*, 25(11), 2048–2052.
<https://doi.org/10.2337/diacare.25.11.2048>
- Bril, V., Tomioka, S., Buchanan, R. A., & Perkins, B. A. (2009). Reliability and validity of the modified Toronto Clinical Neuropathy Score in diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetic Medicine*, 26(3), 240–246.
<https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02667.x>
- Brooks, B., Dean, R., Patel, S., Wu, B., Molyneaux, L., & Yue, D. K. (2001). TBI or not TBI: That is the question. Is it better to measure toe pressure than ankle pressure in diabetic patients? *Diabetic Medicine*, 18(7), 528–532.
<https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2001.00493.x>
- Bundó, M., Urrea, M., Muñoz-Ortíz, L., Pérez, C., Llusa, J., Forés, R., Alzamora, M. T., & Torán, P. (2013). Measurement of the ankle brachial index with a non-

- mercury sphygmomanometer in diabetic patients: A concordance study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 13(1), 15. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-13-15>
- Cabezas-Cerrato, J. (1998). The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: A study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia*, 41(11), 1263–1269. <https://doi.org/10.1007/s001250051063>
- Callaghan, B. C., Price, R. S., Chen, K. S., & Feldman, E. L. (2015). The Importance of Rare Subtypes in Diagnosis and Treatment of Peripheral Neuropathy: A Review. *JAMA Neurology*, 72(12), 1510–1518. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.2347>
- Calvo, F., Karras, B. T., Phillips, R., Kimball, A. M., & Wolf, F. (2003). Diagnoses, syndromes, and diseases: A knowledge representation problem. *AMIA ... Annual Symposium Proceedings. AMIA Symposium*, 802.
- Cardoso, J. R., Pereira, L. M., Iversen, M. D., & Ramos, A. L. (2014). What is gold standard and what is ground truth? *Dental Press Journal of Orthodontics*, 19(5), 27–30. <https://doi.org/10.1590/2176-9451.19.5.027-030.ebo>
- Casey, S. L., Lanting, S. M., & Chuter, V. H. (2020). The ankle brachial index in people with and without diabetes: Intra-tester reliability. *Journal of Foot and Ankle Research*, 13, 21. <https://doi.org/10.1186/s13047-020-00389-w>
- Cuschieri, S. (2020). The diabetes epidemic in Malta. *South Eastern European Journal of Public Health (SEEJPH)*. <https://doi.org/10.4119/seejph-3322>
- Dahl-Jørgensen, K., Larsen, J. R., & Hanssen, K. F. (2005). Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: Early disease, early treatment? *Diabetologia*, 48(8), 1445–1453. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1832-1>
- Deng, W., Dong, X., Zhang, Y., Jiang, Y., Lu, D., Wu, Q., Liang, Z., Yang, G., & Chen, B. (2014). Transcutaneous oxygen pressure (TcPO₂): A novel diagnostic tool for peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 105(3), 336–343. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.05.012>
- Devji, T., Carrasco-Labra, A., & Guyatt, G. (2021). Mind the methods of determining minimal important differences: Three critical issues to consider. *Evidence-Based Mental Health*, 24(2), 77–81. <https://doi.org/10.1136/ebmental-2020-300164>
- Diaz, L. A., & Gupta, V. (2022). Diabetic Amyotrophy. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560491/>

- Dunn, G. (1996). Statistical Methods for Measuring Outcomes. In G. Thornicroft & M. Tansella (Eds.), *Mental Health Outcome Measures* (pp. 3–13). Springer.
https://doi.org/10.1007/978-3-642-80202-7_2
- Elgzryi, T., Larsson, J., Thörne, J., Eriksson, K.-F., & Apelqvist, J. (2013). Outcome of Ischemic Foot Ulcer in Diabetic Patients Who Had no Invasive Vascular Intervention. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, *46*(1), 110–117. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.04.013>
- Elraiayah, T., Tsapas, A., Prutsky, G., Domecq, J. P., Hasan, R., Firwana, B., Nabhan, M., Prokop, L., Hingorani, A., Claus, P. L., Steinkraus, L. W., & Murad, M. H. (2016). A systematic review and meta-analysis of adjunctive therapies in diabetic foot ulcers. *Journal of Vascular Surgery*, *63*(2 Suppl), 46S-58S.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.10.007>
- Engel, R. J., & Schutt, R. K. (2014). *Fundamentals of Social Work Research*. SAGE Publications.
- Ergen, F. B., Sanverdi, S. E., & Oznur, A. (2013). Charcot foot in diabetes and an update on imaging. *Diabetic Foot & Ankle*, *4*.
<https://doi.org/10.3402/dfa.v4i0.21884>
- Fautrel, B., Alten, R., Kirkham, B., de la Torre, I., Durand, F., Barry, J., Holzkaemper, T., Fakhouri, W., & Taylor, P. C. (2018). Call for action: How to improve use of patient-reported outcomes to guide clinical decision making in rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, *38*(6), 935–947.
<https://doi.org/10.1007/s00296-018-4005-5>
- Feldman, E. L., Callaghan, B. C., Pop-Busui, R., Zochodne, D. W., Wright, D. E., Bennett, D. L., Bril, V., Russell, J. W., & Viswanathan, V. (2019). Diabetic neuropathy. *Nature Reviews Disease Primers*, *5*(1), 41.
<https://doi.org/10.1038/s41572-019-0092-1>
- Feldman, E. L., Nave, K.-A., Jensen, T. S., & Bennett, D. L. H. (2017). New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron*, *93*(6), 1296–1313. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.005>
- Fernández Torrico, J. M., & Expósito Tirado, J. A. (2013). Repercusión socioeconómica de las amputaciones en el pie diabético. *Angiología*, *65*, 59–62.
- Ferrill, M. J., Brown, D. A., & Kyle, J. A. (2010). Clinical Versus Statistical Significance: Interpreting P Values and Confidence Intervals Related to

- Measures of Association to Guide Decision Making. *Journal of Pharmacy Practice*, 23(4), 344–351. <https://doi.org/10.1177/0897190009358774>
- Fitzner, K. (2007). Reliability and Validity A Quick Review. *The Diabetes Educator*, 33(5), 775–780. <https://doi.org/10.1177/0145721707308172>
- Fletcher, C., Flight, I., Gunn, K., Patterson, P., & Wilson, C. (2021). Comparative systematic review of the psychometric properties of measures of illness perceptions in family members of individuals diagnosed with a chronic physical illness. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, 35(1), 3–19. <https://doi.org/10.1111/scs.12822>
- Foltynski, P., Ladyzynski, P., Sabalinska, S., & Wojcicki, J. M. (2013). Accuracy and Precision of Selected Wound Area Measurement Methods in Diabetic Foot Ulceration. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 15(8), 711–720. <https://doi.org/10.1089/dia.2013.0026>
- Forbes, J. M., & Cooper, M. E. (2013). Mechanisms of diabetic complications. *Physiological Reviews*, 93(1), 137–188. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2011>
- Forsythe, R. O., Ozdemir, B. A., Chemla, E. S., Jones, K. G., & Hinchliffe, R. J. (2016). Interobserver Reliability of Three Validated Scoring Systems in the Assessment of Diabetic Foot Ulcers. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 15(3), 213–219. <https://doi.org/10.1177/1534734616654567>
- Freeman, R. (2014). Diabetic autonomic neuropathy. *Handbook of Clinical Neurology*, 126, 63–79. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53480-4.00006-0>
- Garcia-Paya, I., Lescure, Y., Delacroix, S., & Gijon-Nogueron, G. (2019). Cross-cultural Adaptation and Validation of the French Version of the Diabetic Foot Self-care Questionnaire of the University of Malaga. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 109(5), 357–366. <https://doi.org/10.7547/17-119>
- George, D., & Mallery, P. (2003). *SPSS for Windows Step by Step: A Simple Guide and Reference, 11.0 Update*. Allyn and Bacon.
- Giha, H. A., Alamin, O. A. O., & Sater, M. S. (2022). Diabetic sarcopenia: Metabolic and molecular appraisal. *Acta Diabetologica*. <https://doi.org/10.1007/s00592-022-01883-2>

- Gin, H., Rigalleau, V., Baillet, L., & Rabemanantsoa, C. (2002). Comparison between monofilament, tuning fork and vibration perception tests for screening patients at risk of foot complication. *Diabetes & Metabolism*, 28(6 Pt 1), 457–461.
- González-Sánchez, M., Velasco-Ramos, E., Muñoz, M. R., & Cuesta-Vargas, A. I. (2016). Relationship between patient-reported outcome measures (PROM) and three measures of foot–ankle alignment in patients with metatarsal head pain: A cross-sectional study. *Journal of Foot and Ankle Research*, 9(1), 49.
<https://doi.org/10.1186/s13047-016-0182-1>
- Hageman, D., van den Houten, M. M. L., Pesser, N., Gommans, L. N. M., Scheltinga, M. R. M., & Teijink, J. A. W. (2021). Diagnostic accuracy of automated oscillometric determination of the ankle-brachial index in peripheral artery disease. *Journal of Vascular Surgery*, 73(2), 652–660.
<https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.05.077>
- Hasan, R., Firwana, B., Elraiyah, T., Domecq, J. P., Prutsky, G., Nabhan, M., Prokop, L. J., Henke, P., Tsapas, A., Montori, V. M., & Murad, M. H. (2016). A systematic review and meta-analysis of glycemic control for the prevention of diabetic foot syndrome. *Journal of Vascular Surgery*, 63(2 Suppl), 22S–28S.e1–2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.10.005>
- Haubenberger, D., Rinner, W., Auff, E., & Fertl, E. (2004). Global respiratory insufficiency due to proximal diabetic neuropathy. *Journal of Neurology*, 251(12), 1536–1537. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0582-1>
- Hazenbergh, C. E. V. B., van Baal, J. G., Manning, E., Bril, A., & Bus, S. A. (2010). The validity and reliability of diagnosing foot ulcers and pre-ulcerative lesions in diabetes using advanced digital photography. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 12(12), 1011–1017. <https://doi.org/10.1089/dia.2010.0088>
- Henke, P. K., Blackburn, S. A., Wainess, R. W., Cowan, J., Terando, A., Proctor, M., Wakefield, T. W., Upchurch, G. R., Stanley, J. C., & Greenfield, L. J. (2005). Osteomyelitis of the foot and toe in adults is a surgical disease: Conservative management worsens lower extremity salvage. *Annals of Surgery*, 241(6), 885–892; discussion 892–894. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000164172.28918.3f>
- Hirschfeld, G., von Glischinski, M., Knop, C., Wiesel, T., Reinehr, T., Aksu, F., Blankenburg, M., Hirsch, J., & Zernikow, B. (2015). Difficulties in screening for peripheral neuropathies in children with diabetes. *Diabetic Medicine: A*

- Journal of the British Diabetic Association*, 32(6), 786–789.
<https://doi.org/10.1111/dme.12684>
- Hobizal, K. B., & Wukich, D. K. (2012). Diabetic foot infections: Current concept review. *Diabetic Foot & Ankle*, 3. <https://doi.org/10.3402/dfa.v3i0.18409>
- Hofmann-Wellenhof, R., Salmhofer, W., Binder, B., Okcu, A., Kerl, H., & Soyer, H. P. (2006). Feasibility and acceptance of telemedicine for wound care in patients with chronic leg ulcers. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 12 Suppl 1, 15–17. <https://doi.org/10.1258/135763306777978407>
- Huang, I.-C., Hwang, C.-C., Wu, M.-Y., Lin, W., Leite, W., & Wu, A. W. (2008). Diabetes-Specific or Generic Measures for Health-Related Quality of Life? Evidence from Psychometric Validation of the D-39 and SF-36. *Value in Health*, 11(3), 450–461. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00261.x>
- Hughes, K., & Sehgal, N. (2018). Racial/ethnic Disparities in Lower Extremity Amputation Vs Revascularization: A Brief Review. *Journal of the National Medical Association*, 110(6), 560–563.
<https://doi.org/10.1016/j.jnma.2018.02.003>
- Islam, M. S. (2021). Diabetes: From Research to Clinical Practice. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1307, 1–5.
https://doi.org/10.1007/5584_2020_553
- Jende, J. M. E., Groener, J. B., Oikonomou, D., Heiland, S., Kopf, S., Pham, M., Nawroth, P., Bendszus, M., & Kurz, F. T. (2018). Diabetic neuropathy differs between type 1 and type 2 diabetes: Insights from magnetic resonance neurography. *Annals of Neurology*, 83(3), 588–598.
<https://doi.org/10.1002/ana.25182>
- John, O. P., & Soto, C. J. (2007). The importance of being valid: Reliability and the process of construct validation. In *Handbook of research methods in personality psychology* (pp. 461–494). The Guilford Press.
- Jørgensen, L. B., Skov-Jepesen, S. M., Halekoh, U., Rasmussen, B. S., Sørensen, J. A., Jemec, G. B. E., & Yderstraede, K. B. (2018). Validation of three-dimensional wound measurements using a novel 3D-WAM camera. *Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 26(6), 456–462.
<https://doi.org/10.1111/wrr.12664>

- Jude, E. B., Eleftheriadou, I., & Tentolouris, N. (2010). Peripheral arterial disease in diabetes—A review. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 27(1), 4–14. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02866.x>
- Jude, E. B., Oyibo, S. O., Chalmers, N., & Boulton, A. J. (2001). Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: A comparison of severity and outcome. *Diabetes Care*, 24(8), 1433–1437. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.8.1433>
- Kang, T., Zou, S., & Weng, C. (2019). Pretraining to Recognize PICO Elements from Randomized Controlled Trial Literature. *Studies in Health Technology and Informatics*, 264, 188–192. <https://doi.org/10.3233/SHTI190209>
- Kaynak, G., Birsal, O., Güven, M. F., & Ögüt, T. (2013). An overview of the Charcot foot pathophysiology. *Diabetic Foot & Ankle*, 4(1), 21117. <https://doi.org/10.3402/dfa.v4i0.21117>
- Kimberlin, C. L., & Winterstein, A. G. (2008). Validity and reliability of measurement instruments used in research. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 65(23), 2276–2284. <https://doi.org/10.2146/ajhp070364>
- Kisling, L. A., & M Das, J. (2021). Prevention Strategies. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537222/>
- Koo, T. K., & Li, M. Y. (2016). A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *Journal of Chiropractic Medicine*, 15(2), 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012>
- Kroenke, K., Monahan, P. O., & Kean, J. (2015). Pragmatic characteristics of patient-reported outcome measures are important for use in clinical practice. *Journal of Clinical Epidemiology*, 68(9), 1085–1092. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.03.023>
- Ladurner, R., Küper, M., Königsrainer, I., Löb, S., Wichmann, D., Königsrainer, A., Coerper, S., & Beckert, S. (2010). Predictive value of routine transcutaneous tissue oxygen tension (tcpO₂) measurement for the risk of non-healing and amputation in diabetic foot ulcer patients with non-palpable pedal pulses. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 16(6), CR273-277.
- Lam, K., van Asten, S. A. V., Nguyen, T., La Fontaine, J., & Lavery, L. A. (2016). Diagnostic Accuracy of Probe to Bone to Detect Osteomyelitis in the Diabetic

- Foot: A Systematic Review. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 63(7), 944–948.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciw445>
- Lavery, L. A., Oz, O. K., Bhavan, K., & Wukich, D. K. (2019). Diabetic Foot Syndrome in the Twenty-First Century. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*, 36(3), 355–359. <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2019.02.002>
- Lázaro-Martínez, J. L., López-Moral, M., García-Alamino, J. M., Bohbot, S., Sanz-Corbalán, I., & García-Álvarez, Y. (2021). Evolution of the TcPO₂ values following hyperoxygenated fatty acids emulsion application in patients with diabetic foot disease: Results of a clinical trial. *Journal of Wound Care*, 30(1), 74–79. <https://doi.org/10.12968/jowc.2021.30.1.74>
- Lazzarini, P. A., Ng, V., Kinnear, E. M., Kamp, M. C., Kuys, S. S., Hurst, C., & Reed, L. F. (2014). The Queensland high risk foot form (QHRFF) – is it a reliable and valid clinical research tool for foot disease? *Journal of Foot and Ankle Research*, 7(1), 7. <https://doi.org/10.1186/1757-1146-7-7>
- Lee, L. M. (2010). *Principles and Practice of Public Health Surveillance*. Oxford University Press.
- Lee, Y. J., Sadigh, S., Mankad, K., Kapse, N., & Rajeswaran, G. (2016). The imaging of osteomyelitis. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 6(2), 184–198. <https://doi.org/10.21037/qims.2016.04.01>
- Li, X. H., Guan, L. Y., Lin, H. Y., Wang, S. H., Cao, Y. Q., Jiang, X. Y., & Wang, Y. B. (2016). Fibrinogen: A Marker in Predicting Diabetic Foot Ulcer Severity. *Journal of Diabetes Research*, 2016, 2358321. <https://doi.org/10.1155/2016/2358321>
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gotzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J., & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: Explanation and elaboration. *BMJ*, 339(jul21 1), b2700–b2700. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>
- Lindbloom, B. J., James, E. R., & McGarvey, W. C. (2014). Osteomyelitis of the foot and ankle: Diagnosis, epidemiology, and treatment. *Foot and Ankle Clinics*, 19(3), 569–588. <https://doi.org/10.1016/j.fcl.2014.06.012>

- Linden, A. (2006). Measuring diagnostic and predictive accuracy in disease management: An introduction to receiver operating characteristic (ROC) analysis. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 12(2), 132–139. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2005.00598.x>
- Lipsky, B. A., Senneville, É., Abbas, Z. G., Aragón-Sánchez, J., Diggle, M., Embil, J. M., Kono, S., Lavery, L. A., Malone, M., van Asten, S. A., Urbančič-Rovan, V., Peters, E. J. G., & International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). (2020). Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 36 Suppl 1, e3280. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3280>
- Lipsky, B. A., & Uçkay, İ. (2021). Treating Diabetic Foot Osteomyelitis: A Practical State-of-the-Art Update. *Medicina*, 57(4), 339. <https://doi.org/10.3390/medicina57040339>
- Lobmann, R., Schultz, G., & Lehnert, H. (2005). Proteases and the diabetic foot syndrome: Mechanisms and therapeutic implications. *Diabetes Care*, 28(2), 461–471. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.2.461>
- Loewen, S. L., & Haas, L. B. (1991). Complications of diabetes: Acute and chronic. *Nurse Practitioner Forum*, 2(3), 181–187.
- Loots, M. A., Lamme, E. N., Zeegelaar, J., Mekkes, J. R., Bos, J. D., & Middelkoop, E. (1998). Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *The Journal of Investigative Dermatology*, 111(5), 850–857. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1998.00381.x>
- Lorenzini, N., Díaz, C., Quintana, T., Lorenzini, N., Díaz, C., & Quintana, T. (2020). Prueba diagnóstica de disfunción sudomotora en la detección precoz de la neuropatía diabética. *Revista Médica de Chile*, 148(1), 54–59. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872020000100054>
- Mahmoodi, H., Abdi, K., Navarro-Flores, E., Karimi, Z., Sharif Nia, H., & Gheshlagh, R. G. (2021). Psychometric evaluation of the Persian version of the diabetic foot self-care questionnaire in Iranian patients with diabetes. *BMC Endocrine Disorders*, 21(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00734-5>
- Malhotra, R., Chan, C. S.-Y., & Nather, A. (2014). Osteomyelitis in the diabetic foot. *Diabetic Foot & Ankle*, 5(1), 24445. <https://doi.org/10.3402/dfa.v5.24445>

- Malik, R. A., Veves, A., Tesfaye, S., Smith, G., Cameron, N., Zochodne, D., Lauria, G., & Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. (2011). Small fibre neuropathy: Role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 27(7), 678–684.
<https://doi.org/10.1002/dmrr.1222>
- Margolis, D. J., Allen-Taylor, L., Hoffstad, O., & Berlin, J. A. (2003). Diabetic neuropathic foot ulcers: Predicting which ones will not heal. *The American Journal of Medicine*, 115(8), 627–631.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.06.006>
- McHugh, M. L. (2012). Interrater reliability: The kappa statistic. *Biochemia Medica*, 22(3), 276–282.
- Misra, U. K., Kalita, J., & Nair, P. P. (2008). Diagnostic approach to peripheral neuropathy. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 11(2), 89–97.
<https://doi.org/10.4103/0972-2327.41875>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ*, 339, b2535. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>
- Moher, D., Simera, I., Schulz, K. F., Hoey, J., & Altman, D. G. (2008). Helping editors, peer reviewers and authors improve the clarity, completeness and transparency of reporting health research. *BMC Medicine*, 6(1), 13.
<https://doi.org/10.1186/1741-7015-6-13>
- Moini, J. (2019). Chapter 3—Pathophysiology of Diabetes. In J. Moini (Ed.), *Epidemiology of Diabetes* (pp. 25–43). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816864-6.00003-1>
- Mokkink, L. B., de Vet, H. C. W., Prinsen, C. A. C., Patrick, D. L., Alonso, J., Bouter, L. M., & Terwee, C. B. (2018). COSMIN Risk of Bias checklist for systematic reviews of Patient-Reported Outcome Measures. *Quality of Life Research*, 27(5), 1171–1179. <https://doi.org/10.1007/s11136-017-1765-4>
- Mokkink, L. B., Terwee, C. B., Patrick, D. L., Alonso, J., Stratford, P. W., Knol, D. L., Bouter, L. M., & de Vet, H. C. W. (2010). The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: An international Delphi study. *Quality of Life Research*, 19(4), 539–549. <https://doi.org/10.1007/s11136-010-9606-8>

- Monteiro-Soares, M., Vaz-Carneiro, A., Sampaio, S., & Dinis-Ribeiro, M. (2012). Validation and comparison of currently available stratification systems for patients with diabetes by risk of foot ulcer development. *European Journal of Endocrinology*, 167(3), 401–407. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0279>
- Morales Lozano, R., González Fernández, M. L., Martínez Hernández, D., Beneit Montesinos, J. V., Guisado Jiménez, S., & Gonzalez Jurado, M. A. (2010). Validating the probe-to-bone test and other tests for diagnosing chronic osteomyelitis in the diabetic foot. *Diabetes Care*, 33(10), 2140–2145. <https://doi.org/10.2337/dc09-2309>
- Moustgaard, H., Bello, S., Miller, F. G., & Hróbjartsson, A. (2014). Subjective and objective outcomes in randomized clinical trials: Definitions differed in methods publications and were often absent from trial reports. *Journal of Clinical Epidemiology*, 67(12), 1327–1334. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2014.06.020>
- Moxey, P. W., Gogalniceanu, P., Hinchliffe, R. J., Loftus, I. M., Jones, K. J., Thompson, M. M., & Holt, P. J. (2011). Lower extremity amputations—A review of global variability in incidence. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 28(10), 1144–1153. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03279.x>
- Muller, M., Trocme, C., Lardy, B., Morel, F., Halimi, S., & Benhamou, P. Y. (2008). Matrix metalloproteinases and diabetic foot ulcers: The ratio of MMP-1 to TIMP-1 is a predictor of wound healing. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 25(4), 419–426. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02414.x>
- Murphy, C. A., Laforet, K., Da Rosa, P., Tabamo, F., & Woodbury, M. G. (2012). Reliability and predictive validity of Inlow's 60-Second Diabetic Foot Screen Tool. *Advances in Skin & Wound Care*, 25(6), 261–266. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000415343.45178.91>
- Nabuurs-Franssen, M. H., Houben, A. J. H. M., Tooke, J. E., & Schaper, N. C. (2002). The effect of polyneuropathy on foot microcirculation in Type II diabetes. *Diabetologia*, 45(8), 1164–1171. <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0872-z>
- Navarro-Flores, E., Losa-Iglesias, M. E., Becerro-de-Bengoa-Vallejo, R., Jiménez-Cebrián, A. M., Rochdi, L., Romero-Morales, C., Palomo-López, P., & López-

- López, D. (2022). Repeatability and reliability of the diabetic foot self-care questionnaire in Arabic patients: A transcultural adaptation. *Journal of Tissue Viability*, 31(1), 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2021.06.007>
- Navarro-Flores, E., Morales-Asencio, J. M., Cervera-Marín, J. A., Labajos-Manzanares, M. T., & Gijon-Nogueron, G. (2015). Development, validation and psychometric analysis of the diabetic foot self-care questionnaire of the University of Malaga, Spain (DFSQ-UMA). *Journal of Tissue Viability*, 24(1), 24–34. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2014.11.001>
- Naves, C. C. L. M. (2016). The Diabetic Foot: A Historical Overview and Gaps in Current Treatment. *Advances in Wound Care*, 5(5), 191–197. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0518>
- Ndip, A., Ebah, L., & Mbako, A. (2012). Neuropathic diabetic foot ulcers – evidence-to-practice. *International Journal of General Medicine*, 5, 129–134. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S10328>
- Ndip, A., & Jude, E. B. (2009). Emerging evidence for neuroischemic diabetic foot ulcers: Model of care and how to adapt practice. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 8(2), 82–94. <https://doi.org/10.1177/1534734609336948>
- Ndosi, M., Wright-Hughes, A., Brown, S., Backhouse, M., Lipsky, B. A., Bhogal, M., Reynolds, C., Vowden, P., Jude, E. B., Nixon, J., & Nelson, E. A. (2018). Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: A 12-month prospective observational study. *Diabetic Medicine*, 35(1), 78–88. <https://doi.org/10.1111/dme.13537>
- Netten, J. J. van, Bus, S. A., Apelqvist, J., Lipsky, B. A., Hinchliffe, R. J., Game, F., Rayman, G., Lazzarini, P. A., Forsythe, R. O., Peters, E. J. G., Senneville, É., Vas, P., Monteiro-Soares, M., & Schaper, N. C. (2020). Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 36(S1), e3268. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3268>
- Papanas, N., Giassakis, G., Papatheodorou, K., Papazoglou, D., Monastiriotis, C., Christakidis, D., Piperidou, H., & Maltezos, E. (2007). Use of the new indicator test (Neuropad) for the assessment of the staged severity of neuropathy in type 2 diabetic patients. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official*

- Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 115(1), 58–61. <https://doi.org/10.1055/s-2007-955098>
- Peltier, A., Goutman, S. A., & Callaghan, B. C. (2014). Painful diabetic neuropathy. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 348, g1799. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1799>
- Pendsey, S. P. (2010). Understanding diabetic foot. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 30(2), 75–79. <https://doi.org/10.4103/0973-3930.62596>
- Pérez-Panero, A. J., Ruiz-Muñoz, M., Cuesta-Vargas, A. I., & González-Sánchez, M. (2019). Prevention, assessment, diagnosis and management of diabetic foot based on clinical practice guidelines. *Medicine*, 98(35), e16877. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016877>
- Pérez-Panero, A. J., Ruiz-Muñoz, M., Fernández-Torres, R., Formosa, C., Gatt, A., & González-Sánchez, M. (2021). Diabetic foot disease: A systematic literature review of patient-reported outcome measures. *Quality of Life Research*. <https://doi.org/10.1007/s11136-021-02892-4>
- Ponirakis, G., Odriozola, M. N., Odriozola, S., Petropoulos, I. N., Azmi, S., Fadavi, H., Alam, U., Asghar, O., Marshall, A., Miro, A., Kheyami, A., Al-Ahmar, A., Odriozola, M. B., Odriozola, A., & Malik, R. A. (2016). NerveCheck: An inexpensive quantitative sensory testing device for patients with diabetic neuropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 113, 101–107. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.12.023>
- Ponirakis, G., Petropoulos, I. N., Fadavi, H., Alam, U., Asghar, O., Marshall, A., Tavakoli, M., & Malik, R. A. (2014). The diagnostic accuracy of Neuropad for assessing large and small fibre diabetic neuropathy. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 31(12), 1673–1680. <https://doi.org/10.1111/dme.12536>
- Potier, L., Halbron, M., Bouilloud, F., Dadon, M., Le Doeuff, J., Ha Van, G., Grimaldi, A., & Hartemann-Heurtier, A. (2009). Ankle-to-Brachial Ratio Index Underestimates the Prevalence of Peripheral Occlusive Disease in Diabetic Patients at High Risk for Arterial Disease. *Diabetes Care*, 32(4), e44. <https://doi.org/10.2337/dc08-2015>
- Powers, J. H., Patrick, D. L., Walton, M. K., Marquis, P., Cano, S., Hobart, J., Isaac, M., Vamvakas, S., Slagle, A., Molsen, E., & Burke, L. B. (2017). Clinician-Reported Outcome Assessments of Treatment Benefit: Report of the ISPOR

- Clinical Outcome Assessment Emerging Good Practices Task Force. *Value in Health : The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 20(1), 2–14. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.11.005>
- Prompers, L., Huijberts, M., Apelqvist, J., Jude, E., Piaggese, A., Bakker, K., Edmonds, M., Holstein, P., Jirkovska, A., Mauricio, D., Ragnarson Tennvall, G., Reike, H., Spraul, M., Uccioli, L., Urbancic, V., Van Acker, K., van Baal, J., van Merode, F., & Schaper, N. (2007). High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*, 50(1), 18–25. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0491-1>
- Raghav, A., Khan, Z. A., Labala, R. K., Ahmad, J., Noor, S., & Mishra, B. K. (2018). Financial burden of diabetic foot ulcers to world: A progressive topic to discuss always. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 9(1), 29–31. <https://doi.org/10.1177/2042018817744513>
- Ramji, N., Toth, C., Kennedy, J., & Zochodne, D. W. (2007). Does diabetes mellitus target motor neurons? *Neurobiology of Disease*, 26(2), 301–311. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.11.016>
- Rojo-Martínez, G., Valdés, S., Soriguer, F., Vendrell, J., Urrutia, I., Pérez, V., Ortega, E., Ocón, P., Montanya, E., Menéndez, E., Lago-Sampedro, A., González-Frutos, T., Gomis, R., Goday, A., García-Serrano, S., García-Escobar, E., Galán-García, J. L., Castell, C., Badía-Guillén, R., ... Calle-Pascual, A. (2020). Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Scientific Reports*, 10(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59643-7>
- Romanos, M. T., Raspovic, A., & Perrin, B. M. (2010). The reliability of toe systolic pressure and the toe brachial index in patients with diabetes. *Journal of Foot and Ankle Research*, 3, 31. <https://doi.org/10.1186/1757-1146-3-31>
- Romero-Collado, À., Hernández-Martínez-Esparza, E., Zabaleta-del-Olmo, E., Urpí-Fernández, A.-M., & Santesmases-Masana, R. (2022). Patient-Reported Outcome Measures of Quality of Life in People Affected by Diabetic Foot: A Psychometric Systematic Review. *Value in Health*, 0(0). <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.04.1737>

- Roskopf, A. B., Loupatatzis, C., Pfirmann, C. W. A., Böni, T., & Berli, M. C. (2019). The Charcot foot: A pictorial review. *Insights into Imaging, 10*.
<https://doi.org/10.1186/s13244-019-0768-9>
- Sanz-Corbalán, I., Lázaro-Martínez, J. L., García-Morales, E., Molines-Barroso, R., Álvaro-Afonso, F., & García-Álvarez, Y. (2018). Advantages of early diagnosis of diabetic neuropathy in the prevention of diabetic foot ulcers. *Diabetes Research and Clinical Practice, 146*, 148–154.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.12.018>
- Schaper, N. C., Netten, J. J., Apelqvist, J., Bus, S. A., Hinchliffe, R. J., Lipsky, B. A., & IWGDF Editorial Board. (2020). Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 36*(S1).
<https://doi.org/10.1002/dmrr.3266>
- Schmidt, R. E. (2002). Neuropathology and pathogenesis of diabetic autonomic neuropathy. *International Review of Neurobiology, 50*, 257–292.
[https://doi.org/10.1016/s0074-7742\(02\)50080-5](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(02)50080-5)
- Schoots, I. G., Slim, F. J., Busch-Westbroek, T. E., & Maas, M. (2010). Neuro-osteoarthropathy of the foot-radiologist: Friend or foe? *Seminars in Musculoskeletal Radiology, 14*(3), 365–376. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1254525>
- Schreiber, A. K., Nones, C. F., Reis, R. C., Chichorro, J. G., & Cunha, J. M. (2015). Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. *World Journal of Diabetes, 6*(3), 432–444. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i3.432>
- Sen, P., Demirdal, T., & Emir, B. (2019). Meta-analysis of risk factors for amputation in diabetic foot infections. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 35*(7), e3165. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3165>
- Severinsen, K., Obel, A., Jakobsen, J., & Andersen, H. (2007). Atrophy of foot muscles in diabetic patients can be detected with ultrasonography. *Diabetes Care, 30*(12), 3053–3057. <https://doi.org/10.2337/dc07-0108>
- Sharma, S., Kerry, C., Atkins, H., & Rayman, G. (2014). The Ipswich Touch Test: A simple and novel method to screen patients with diabetes at home for increased risk of foot ulceration. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association, 31*(9), 1100–1103. <https://doi.org/10.1111/dme.12450>

- Silva Fuente-Alba, C., & Molina Villagra, M. (2017). Likelihood ratio (razón de verosimilitud): Definición y aplicación en Radiología. *Revista Argentina de Radiología*, 81(3), 204–208. <https://doi.org/10.1016/j.rard.2016.11.002>
- Singleton, J. R., Bixby, B., Russell, J. W., Feldman, E. L., Peltier, A., Goldstein, J., Howard, J., & Smith, A. G. (2008). The Utah Early Neuropathy Scale: A sensitive clinical scale for early sensory predominant neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 13(3), 218–227. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2008.00180.x>
- Skare, Ø., Mowinckel, P., Schröder, C. P., Liavaag, S., Reikerås, O., & Brox, J. I. (2014). Responsiveness of outcome measures in patients with superior labral anterior and posterior lesions. *Shoulder ... Elbow*, 6(4), 262–272. <https://doi.org/10.1177/1758573214534650>
- Sohn, M.-W., Budiman-Mak, E., Lee, T. A., Oh, E., & Stuck, R. M. (2011). Significant J-shaped association between body mass index (BMI) and diabetic foot ulcers. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 27(4), 402–409. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1193>
- Souza, A. C. de, Alexandre, N. M. C., & Guirardello, E. de B. (2017). Psychometric properties in instruments evaluation of reliability and validity. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 26, 649–659. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742017000300022>
- Spallone, V., Morganti, R., Siampoli, M., Fedele, T., D'Amato, C., Cacciotti, L., & Maiello, M. R. (2009). Neuropad as a diagnostic tool for diabetic autonomic and sensorimotor neuropathy. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 26(7), 686–692. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02760.x>
- Stief, T. W. (2008). The fibrinogen functional turbidimetric assay. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis: Official Journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 14(1), 84–96. <https://doi.org/10.1177/1076029607308031>
- Swift, A., Heale, R., & Twycross, A. (2020). What are sensitivity and specificity? *Evidence Based Nursing*, 23(1), 2–4. <https://doi.org/10.1136/ebnurs-2019-103225>
- Tehan, P. E., Bray, A., & Chuter, V. H. (2016). Non-invasive vascular assessment in the foot with diabetes: Sensitivity and specificity of the ankle brachial index, toe

- brachial index and continuous wave Doppler for detecting peripheral arterial disease. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 30(1), 155–160.
<https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.07.019>
- Trevethan, R. (2017). Sensitivity, Specificity, and Predictive Values: Foundations, Pliabilities, and Pitfalls in Research and Practice. *Frontiers in Public Health*, 5, 307. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00307>
- Ueno, H., Fukumoto, S., Koyama, H., Tanaka, S., Maeno, T., Murayama, M., Otsuka, Y., Mima, Y., Kawaguchi, Y., Shoji, T., Inaba, M., & Nishizawa, Y. (2010). Regions of arterial stenosis and clinical factors determining transcutaneous oxygen tension in patients with peripheral arterial disease. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 17(8), 858–869.
<https://doi.org/10.5551/jat.3723>
- Velentgas, P., Dreyer, N. A., & Wu, A. W. (2013). Outcome Definition and Measurement. In *Developing a Protocol for Observational Comparative Effectiveness Research: A User's Guide*. Agency for Healthcare Research and Quality (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK126186/>
- Volmer-Thole, M., & Lobmann, R. (2016). Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(6).
<https://doi.org/10.3390/ijms17060917>
- Wagenaar, I., Post, E., Brandsma, W., Ziegler, D., Rahman, M., Alam, K., & Richardus, J. H. (2017). Early detection of neuropathy in leprosy: A comparison of five tests for field settings. *Infectious Diseases of Poverty*, 6, 115.
<https://doi.org/10.1186/s40249-017-0330-2>
- Wagner, F. W. (1981). The dysvascular foot: A system for diagnosis and treatment. *Foot & Ankle*, 2(2), 64–122. <https://doi.org/10.1177/107110078100200202>
- Wang, A., Lv, G., Cheng, X., Ma, X., Wang, W., Gui, J., Hu, J., Lu, M., Chu, G., Chen, J., Zhang, H., Jiang, Y., Chen, Y., Yang, W., Jiang, L., Geng, H., Zheng, R., Li, Y., Feng, W., ... Hu, Y. (2020). Guidelines on multidisciplinary approaches for the prevention and management of diabetic foot disease (2020 edition). *Burns & Trauma*, 8, tkaa017. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkaa017>
- Wang, F., Zhang, J., Yu, J., Liu, S., Zhang, R., Ma, X., Yang, Y., & Wang, P. (2017). *Diagnostic Accuracy of Monofilament Tests for Detecting Diabetic Peripheral*

- Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis* [Research article]. *Journal of Diabetes Research*. <https://doi.org/10.1155/2017/8787261>
- Weledji, E. P., & Fokam, P. (2014). Treatment of the diabetic foot – to amputate or not? *BMC Surgery, 14*. <https://doi.org/10.1186/1471-2482-14-83>
- Williamson, K., Bow, A., Burstein, F., Darke, P., Harvey, R., Johanson, G., McKemmish, S., Oosthuizen, M., Saule, S., Schauder, D., Shanks, G., & Tanner, K. (Eds.). (2002). Front matter. In *Research Methods for Students, Academics and Professionals (Second Edition)* (p. iii). Chandos Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-1-876938-42-0.50002-2>
- Woodbury, M. G., Houghton, P. E., Campbell, K. E., & Keast, D. H. (2004). Development, validity, reliability, and responsiveness of a new leg ulcer measurement tool. *Advances in Skin & Wound Care, 17*(4 Pt 1), 187–196. <https://doi.org/10.1097/00129334-200405000-00018>
- Wuarin, L., Abbas, M., Harbarth, S., Waibel, F., Holy, D., Burkhard, J., & Uçkay, I. (2019). Changing perioperative prophylaxis during antibiotic therapy and iterative debridement for orthopedic infections? *PloS One, 14*(12), e0226674. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226674>
- Wukich, D. K., Raspovic, K. M., & Suder, N. C. (2018). Patients With Diabetic Foot Disease Fear Major Lower-Extremity Amputation More Than Death. *Foot & Ankle Specialist, 11*(1), 17–21. <https://doi.org/10.1177/1938640017694722>
- Xu, X., Liao, J., Dong, Q., Qin, F., Li, J., Sun, X., Lu, T., Fang, L., Peng, F., Lu, Z., & Qiu, W. (2019). Clinical utility of SUDOSCAN in predicting autonomic neuropathy in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.03.007>
- Yagihashi, S., Mizukami, H., & Sugimoto, K. (2011). Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? *Journal of Diabetes Investigation, 2*(1), 18–32. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2010.00070.x>
- Yang, C., Weng, H., Chen, L., Yang, H., Luo, G., Mai, L., Jin, G., & Yan, L. (2013). Transcutaneous oxygen pressure measurement in diabetic foot ulcers: Mean values and cut-point for wound healing. *Journal of Wound, Ostomy, and Continence Nursing: Official Publication of The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society, 40*(6), 585–589. <https://doi.org/10.1097/WON.0b013e3182a9a7bf>

- Yang, S.-L., Zhu, L.-Y., Han, R., Sun, L.-L., Li, J.-X., & Dou, J.-T. (2017). Pathophysiology of peripheral arterial disease in diabetes mellitus. *Journal of Diabetes*, 9(2), 133–140. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12474>
- Yotsu, R. R., Pham, N. M., Oe, M., Nagase, T., Sanada, H., Hara, H., Fukuda, S., Fujitani, J., Yamamoto-Honda, R., Kajio, H., Noda, M., & Tamaki, T. (2014). Comparison of characteristics and healing course of diabetic foot ulcers by etiological classification: Neuropathic, ischemic, and neuro-ischemic type. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 28(4), 528–535. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.03.013>
- Yudovsky, D., Nouvong, A., Schomacker, K., & Pilon, L. (2011). Assessing diabetic foot ulcer development risk with hyperspectral tissue oximetry. *Journal of Biomedical Optics*, 16(2), 026009. <https://doi.org/10.1117/1.3535592>
- Zha, M.-L., Cai, J.-Y., & Chen, H.-L. (2019). A Bibliometric Analysis of Global Research Production Pertaining to Diabetic Foot Ulcers in the Past Ten Years. *The Journal of Foot and Ankle Surgery: Official Publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons*, 58(2), 253–259. <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2018.08.052>
- Zhang, P., Lu, J., Jing, Y., Tang, S., Zhu, D., & Bi, Y. (2017). Global epidemiology of diabetic foot ulceration: A systematic review and meta-analysis †. *Annals of Medicine*, 49(2), 106–116. <https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1231932>
- Zhang, Q., Yi, N., Liu, S., Zheng, H., Qiao, X., Xiong, Q., Liu, X., Zhang, S., Wen, J., Ye, H., Zhou, L., Li, Y., Hu, R., & Lu, B. (2018). Easier operation and similar power of 10 g monofilament test for screening diabetic peripheral neuropathy. *The Journal of International Medical Research*, 46(8), 3278–3284. <https://doi.org/10.1177/0300060518775244>
- Zhou, T., Lee, A., Lo, A. C. Y., & Kwok, J. S. W. J. (2022). Diabetic Corneal Neuropathy: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2022.816062>
- Zhu, L., Zhao, X., Zeng, P., Zhu, J., Yang, S., Liu, A., & Song, Y. (2016). Study on autonomic dysfunction and metabolic syndrome in Chinese patients. *Journal of Diabetes Investigation*, 7(6), 901–907. <https://doi.org/10.1111/jdi.12524>

- Zilliox, L. A., Ruby, S. K., Singh, S., Zhan, M., & Russell, J. W. (2015). Clinical neuropathy scales in neuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 29(3), 372–377.
<https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.01.011>
- Zouari, H. G., Ng Wing Tin, S., Wahab, A., Damy, T., & Lefaucheur, J.-P. (2019). Assessment of autonomic innervation of the foot in familial amyloid polyneuropathy. *European Journal of Neurology*, 26(1), 94-e10.
<https://doi.org/10.1111/ene.13774>

7. ANEXOS

7.1.CUESTIONARIO DFSQ-UMA EN CASTELLANO

Nos gustaría conocer cómo cuida sus pies. Por favor elija la opción que mejor refleje lo que en realidad hace. Responda a todas las preguntas, gracias.

1 En general, ¿se revisa los pies, usted mismo?

- A. Varias veces al día
- B. Una vez al día
- C. 2 ó 3 veces por semana
- D. Una vez a la semana
- E. No los examino

2 ¿Revisa, por sí mismo, la presencia de heridas o el estado de la piel de sus pies?

- A. Una vez al día
- B. 2 ó 3 veces por semana
- C. Una vez a la semana
- D. Algunas veces
- E. No la examino

3 ¿Inspecciona el estado de sus uñas? No responda, en caso de que haya sufrido amputación de los dedos de los pies

- A. Todos los días
- B. Una vez a la semana
- C. Una vez cada 2 semanas
- D. Una vez al mes
- E. No las examino

4 ¿Qué grado de importancia le da a la frecuencia del cuidado personal de sus pies?

- A. Considero que es muy importante y los reviso y cuido personalmente a diario
- B. Considero que es bastante importante los reviso a diario, pero no presto atención al cuidado personal
- C. Considero que es importante y los cuido personalmente, aunque no los reviso diariamente
- D. Considero que es poco importante, a veces me los cuido y reviso
- E. Considero que no es importante, no los reviso ni los cuido

5 Respecto a las recomendaciones sobre cómo cuidarse uno mismo los pies...

- A. He recibido información y cuido mis pies
- B. He recibido información, pero no los cuido por mí mismo
- C. No he recibido información sobre cómo cuidarlos, pero los intento cuidar
- D. He recibido información sobre cómo cuidarlos, pero no les presto atención
- E. No he recibido información y no sé cómo cuidármelos

6 Para tratarse, usted mismo, lesiones de la piel como durezas y callosidades...

- A. Utilizo crema hidratante y una lima suave
- B. Utilizo sólo una lima suave
- C. Utilizo cuchillas o bisturís
- D. Utilizo algún producto callicida
- E. No le presto atención a mis pies

7 Para secar los pies...

- A. Empleo una toalla sólo para los pies y seco la planta y entre los dedos
- B. Empleo una toalla sólo para los pies y seco la planta
- C. Empleo la misma toalla que para el cuerpo y seco la planta y entre los dedos
- D. Los dejo sacar al aire
- E. No los puedo secar

8 ¿Le resulta difícil encontrar zapatos cómodos, debido a sus pies?

- A. No es difícil de encontrar
- B. Un poco difícil de encontrar
- C. Bastante difícil de encontrar
- D. Muy difícil de encontrar
- E. Imposible de encontrar

9 ¿Con qué frecuencia se corta o trata las uñas de los pies? No responda, en caso de que haya sufrido amputación de los dedos de los pies

- A. Lo realizo con una frecuencia de entre 1 a 15 días
- B. Lo realizo con una frecuencia de entre 15 a 30 días
- C. Lo realizo con una frecuencia de entre 1 a 2 meses
- D. Lo realizo con una frecuencia mayor de 2 meses
- E. No lo hago

10 ¿Le resulta difícil secarse los pies tras la ducha? No responda, en caso de que haya sufrido amputación de los dedos de los pies

- A. No es difícil de realizar
- B. Un poco difícil de realizar
- C. Bastante difícil de realizar
- D. Muy difícil de realizar
- E. Imposible de realizar

11 ¿Tiene dificultades para encontrar calcetines adecuados debido a sus pies?

- A. No tengo dificultades
- B. Tengo algunas dificultades
- C. Tengo bastantes dificultades
- D. Tengo muchas dificultades
- E. Es imposible encontrar calcetines adecuados

12 Respecto al calzado convencional, antes de usarlo...

- A. Compruebo que no hay objetos en el interior, que sea sin costuras y con suficiente capacidad y cordones
- B. Valoro que sea amplio y compruebo el interior
- C. Valoro que sea cómodo y flexible pero sin comprobarlo
- D. Valoro si el diseño es atractivo
- E. No doy importancia al calzado

13 Respecto a los calcetines

- A. Compruebo que sean de fibras naturales y sin costuras
- B. Compruebo que no opriman la pierna y el muslo pie
- C. Utilizo calcetines sintéticos
- D. Es indiferente el material
- E. No uso calcetines o medias

14 Respecto al calzado nuevo

- A. Valoro si es cómodo y, si no, lo cambio
- B. Si no es cómodo lo alterno con el uso de otro más cómodo
- C. Intento adaptármelo utilizándolo poco a poco
- D. No me importa que sea incómodo
- E. No le presto atención al calzado nuevo

15 Respecto al calzado de verano, con excesivo calor,...

- A. Utilizo calzado adecuado para el calor(transpirable,)
- B. Alterno zapato abierto y cerrado
- C. Utilizo chanclas o sandalias
- D. Camino descalzo con frecuencia
- E. No le presto atención ni le doy importancia

16 Para calentar los pies...

- A. Utilizo calcetines de lana o fibras naturales
- B. Utilizo fuentes de calor como estufas o radiadores
- C. Utilizo bolsas de agua caliente
- D. Hago baños de agua caliente
- E. No me preocupa lo que utilizo

7.2. CUESTIONARIO DFSQ-UMA TRADUCIDO AL INGLÉS

The diabetic foot self-care questionnaire of the University of Malaga (DFSQ-UMA)

We would like to know how you self-care of your feet. Please choose the option that best reflects what you do. Answer all the questions.

1. In general, do you check your feet yourself?
 - a. Several times a day.
 - b. Once a day.
 - c. 2 or 3 times a week.
 - d. Once a week.
 - e. I don't examine my feet.
2. Do you check yourself for the presence of wounds or the condition of the skin of your feet?
 - a. Once a day.
 - b. 2 or 3 times a week.
 - c. Once a week.
 - d. Sometimes.
 - e. I don't examine my feet.
3. Do you inspect the condition of your nails? (Do not respond if you have undergone amputation of the toes).
 - a. Everyday.
 - b. Once a week.
 - c. Once every 2 weeks.
 - d. Once a month.
 - e. I don't examine my feet.
4. What importance do you give to the frequency of personal foot care?
 - a. I consider it very important and I review and take care of it personally daily.
 - b. I think it's quite important, I check them daily, but I don't pay attention to personal care.
 - c. I think it's important and I take care of them personally, but I don't check them daily.
 - d. I consider it of little importance, sometimes I take care of my feet and check them.
 - e. I think it's not important, I don't check my feet or take care of them.
5. Regarding the recommendations on how to take care of your feet ...
 - a. I have received information and take care of my feet.
 - b. I have received information, but I don't take care of my feet.
 - c. I have not received information on how to care for them, but I try to pay attention to them.
 - d. I have received information on how to take care of them, but I don't pay attention to them.
 - e. I have not received information and I do not know how to take care of them.
6. How do you self-care, for dry skin and calluses...
 - a. I use moisturizer and a foot file.
 - b. I use only a foot file.
 - c. I use blades or scalpels.
 - d. I use some corn preparations.
 - e. I don't pay attention to my feet.
7. To dry your feet ...
 - a. I use a towel only for the feet and dry the sole of the foot and between the toes.
 - b. I use a towel only for the feet and dry the sole of the foot.
 - c. I use the same towel as for the body and to dry the plantar foot and between the toes.
 - d. I let them air dry.
 - e. I cannot dry them.
8. Do you find it difficult to find comfortable shoes because of your feet?
 - a. It's not hard to find.
 - b. A little hard to find.
 - c. Pretty hard to find.
 - d. Very hard to find.
 - e. Impossible to find.

9. How often do you cut or treat your toenails? (Do not respond if you have undergone amputation of the toes).
 - a. I do it with a frequency of between 1 to 15 days.
 - b. I do it with a frequency of between 15 to 30 days.
 - c. I do it with a frequency of between 1 to 2 months.
 - d. I do it with a frequency greater than 2 months.
 - e. I don't do it.
10. Do you find it difficult to dry your feet after showering? (Do not respond if you have undergone amputation of the feet).
 - a. It isn't hard to do it.
 - b. A little hard to do it.
 - c. Pretty hard to do it.
 - d. Very hard to do it.
 - e. Impossible to do it.
11. Do you find difficulty to find adequate socks due to your feet?
 - a. I have no difficulties.
 - b. I have some difficulties.
 - c. I have quite a bit of difficulties.
 - d. I have many difficulties.
 - e. It is impossible to find suitable socks.
12. Regarding conventional footwear, before using it ...
 - a. I check that there are no objects inside, that it is without seams, spacious and with laces.
 - b. I ensure that it is wide, and I check the interior.
 - c. I note if they are comfortable and flexible but without trying them.
 - d. It is important that design is attractive.
 - e. I do not give importance to footwear.
13. Regarding socks
 - a. I check that they are made of natural fibers and without seams.
 - b. I check that they are not tight against the leg and the thigh.
 - c. I use synthetic socks.
 - d. I do not care about the material.
 - e. I don't wear socks or socks.
14. Regarding new footwear...
 - a. I ensure that it is comfortable and, if not, I change it.
 - b. If is not comfortable I change it with another more comfortable shoes.
 - c. I try to adapt it using it little by little.
 - d. I don't care if it's uncomfortable.
 - e. I don't pay attention to new footwear.
15. Regarding summer footwear, when it is very hot...
 - a. I wear shoes suitable for heat (breathable).
 - b. Alternate open and closed shoe.
 - c. I wear flip flops or sandals.
 - d. I walk barefoot frequently.
 - e. I don't pay attention and it is not important for me.
16. To warm the feet ...
 - a. I use socks made of wool or natural fibers.
 - b. I use heat sources such as stoves or radiators.
 - c. I use hot water bottles.
 - d. I take hot baths.
 - e. I don't care what I use.