



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CAMPO DEL CONOCIMIENTO DE LAS CIENCIAS MÉDICAS**

***“VALIDACIÓN DE LA AUDIOFOTOPLETISMOGRAFÍA COMO
MÉTODO DIAGNÓSTICO NO INVASIVO DE ENFERMEDAD ARTERIAL
OCLUSIVA PERIFÉRICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS”***

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRÍA EN CIENCIAS**

PRESENTA:

**JOSÉ CARLOS ALCO CER CAÑEZ
ANGIÓLOGO Y CIRUJANO VASCULAR**

TUTORA:

**DRA. GUADALUPE SILVIA GARCÍA DE LA TORRE
PROFESORA E INVESTIGADORA DEL DEPARTAMENTO DE SALUD
PÚBLICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

Ciudad de México, febrero de 2017.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“Validación de la audiofotopletismografía como método diagnóstico no invasivo de enfermedad arterial oclusiva periférica en pacientes con diabetes mellitus”

José Carlos Alcocer Cañez,
Alumno.

Guadalupe Silvia García De la Torre,
Tutora.

Fabio Salamanca Gómez,
*Responsable de la Entidad Operativa Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social.*

Agradecimientos

Al médico Arnost Fronck por su tutoría inicial en la medicina vascular e investigación clínica en la Universidad de California, San Diego.

A la médica Guadalupe S. García de la Torre, por la oportunidad de ser su alumno y por su tutoría ejercida con paciencia y motivación en este proyecto y en el área de la epidemiología, en el Departamento de Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, Cd. Universitaria.

Al médico Carlos E. Velasco Ortega, Angiólogo y Cirujano Vascular, por su autorización y confianza para permitirme realizar este proyecto en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza” en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

A las médicas Rutila Castañeda Limones y Margarita Torres Tamayo, por sus asesorías y experiencias en los seminarios así como por permitirme realizar este proyecto en los servicios y unidades médicas de su responsabilidad en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

A los profesores participantes en seminarios y cursos, particularmente al médico Niels A. Wachter Rodarte por mostrarme en forma sencilla el área de la clinimetría, en el Centro Médico Nacional Siglo XXI en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

A los pacientes participantes en este proyecto, especialmente por la disponibilidad de su tiempo y voluntad participativa en este proyecto.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la oportunidad académica y patrocinio.

A mis padres, por sus esfuerzos siempre presentes, de soporte en los asuntos familiares; y a mi hermano, por su solidaridad fraterna.

A mi esposa Martha Teresa y a mis hijos Mariana, Alicia y Pedro, mi familia y gran equipo, quienes son la gran motivación de mi vida.

Ciudad de México, febrero de 2017.

TABLA DE CONTENIDOS

ANTECEDENTES:	1
<i>Epidemiología: diabetes mellitus y enfermedad arterial oclusiva periférica.</i>	1
<i>Aspectos importantes de la enfermedad arterial oclusiva periférica en la diabetes mellitus.</i>	3
<i>Diagnóstico de la enfermedad arterial oclusiva periférica con enfoque en métodos no invasivos en el primer nivel de atención.</i>	10
<i>Conceptos de pruebas clínicas, validez y confiabilidad</i>	24
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
JUSTIFICACIÓN	29
HIPÓTESIS	31
OBJETIVO DEL ESTUDIO	31
METODOLOGÍA	32
<i>a)Diseño del estudio</i>	32
<i>b)Ubicación espacio-temporal</i>	32
<i>c)Criterios de selección</i>	32
<i>d)Tamaño de muestra</i>	34
<i>e)Definición de la enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP)</i>	35
<i>f)Variables recabadas en el estudio</i>	35
<i>g)Descripción general del estudio</i>	36
<i>h)Análisis de datos</i>	38
ASPECTOS ÉTICOS	39
RECURSOS FÍSICOS Y FINANCIEROS	39
RESULTADOS	40
<i>Validez</i>	43
<i>Confiabilidad</i>	45
DISCUSIÓN	50
CONCLUSIÓN	57
BIBLIOGRAFÍA	60

ANTECEDENTES:

Epidemiología: diabetes mellitus y enfermedad arterial oclusiva periférica.

La diabetes mellitus afecta a más de 170 millones de personas en el mundo y su incremento duplicará esta cifra para el año 2030¹. En México, la diabetes mellitus es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, que en los últimos años del 2006 al 2012, ha incrementado su prevalencia del 7% hasta el 8.9%. Se ha estimado que en México, la incidencia de diabetes mellitus diagnosticada ha incrementado exponencialmente en el período de 1960 a 2012, duplicándose cada 10 años y las tasas proyectadas para el año 2050 sugieren una prevalencia del 13%-22% en adultos mayores de 20 años, afectando a entre 15 y 25 millones de individuos².

Las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus ocasionadas por la afección de los lechos vasculares de múltiples órganos son fundamentalmente relacionadas al proceso denominado “ateroesclerosis” o enfermedad aterosclerótica. De tal forma que la diabetes mellitus, es un factor de riesgo importante no solo para la enfermedad aterosclerótica, sino también para la morbilidad y mortalidad cardiovascular. La incidencia entonces, de la enfermedad aterosclerótica en individuos con diabetes mellitus es muy elevada en comparación con aquellos que no la padecen, y además es mucho más acelerada³.

Una de las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis en las extremidades inferiores es la enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP). A partir del análisis de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 1999-2004, la EAOP presenta una prevalencia del 5.9% en los Estados Unidos de Norteamérica, correspondiendo a una proporción de 7.1 millones de personas con EAOP⁴.

Desde hace tres décadas se ha documentado que la incidencia de la enfermedad arterial oclusiva periférica es 5 veces más elevada en la diabetes mellitus, lo que trae como consecuencia un incremento de la gangrena en una magnitud de 20 a 50 veces^{5,6}. En una población mexicana y urbana seleccionada de una Unidad de Medicina Familiar del Instituto Mexicano del

Seguro Social (IMSS), se estimó que la prevalencia de EAOP fue del 10% (IC95%, 7.24%-13.37%), con la siguiente asociación de factores de riesgo para EAOP: triglicéridos \geq 150 mg/dl con RM 2.25 (IC95%, 1.0-5.1), tabaquismo intenso con RM 2.5 (IC95%, 0.9-6.7) y diabetes mellitus de más de 7 años de evolución con RM 1.9 (IC95%, 0.6-5.8)⁷. Recientemente, en un meta-análisis se describe que los factores de riesgo con mayor asociación a la EAOP, son la diabetes mellitus y el tabaquismo, con RM de 1.88 (IC95%, 1.66-2.14) y RM de 2.72 (IC95%, 2.39-3.09) respectivamente en países de alto ingreso económico⁸. En los países de bajo y mediano ingreso económico se reportó una asociación similar en cuanto a los factores de riesgo pero de menor magnitud, presentando la diabetes mellitus una RM de 1.47 (IC95%, 1.29-1.68) y el tabaquismo una RM de 1.42 (IC95%, 1.25-1.62)⁸. Entonces, se puede confirmar que la diabetes mellitus es un factor de riesgo para la EAOP, además de que ésta se presenta en 30% de los pacientes con diabetes mellitus⁹.

Aunque la mayoría de los problemas del pie en los sujetos con diabetes mellitus son consecuencia inicialmente del trauma indoloro y la ulceración consecuente, secundarios ambos a la neuropatía; la EAOP es la causa más importante de amputación en este segmento de la población. La prevalencia de amputación mayor (amputación supracondilea o amputación infracondilea) es de 5 a 15 veces más frecuente en pacientes con diabetes mellitus en comparación con sujetos sin diabetes mellitus^{10,11}. Económicamente, el impacto de la EAOP en pacientes diabéticos es alto y se observó que su atención en México ascendió a \$2,042,601 dólares americanos en el año de 2010, esto sin considerar las consecuencias psicosociales y pérdidas económicas que conlleva la discapacidad por la pérdida de un miembro inferior en los individuos con diabetes mellitus¹².

Aspectos importantes de la enfermedad arterial oclusiva periférica en la diabetes mellitus.

La enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP) en los pacientes con diabetes mellitus es cualitativamente la misma que en los sujetos no diabéticos. En ambos grupos, aunque cuantitativamente mayor en los pacientes con diabetes mellitus, existen cambios en la pared de los grandes y medianos vasos tanto en la media como en la íntima consistentes en depósitos de plaquetas, células de músculo liso, lípidos, colesterol y calcio. Es decir, los sujetos con diabetes mellitus que desarrollan la EAOP como complicación crónica, presentan una enfermedad vascular en las extremidades inferiores con afección a nivel macrovascular (arterias de grande y mediano calibre)¹³. Por lo tanto, el abordaje terapéutico recomendado para la enfermedad arterial oclusiva periférica en los pacientes con diabetes, consiste en el diagnóstico temprano y tratamiento o prevención secundaria de la enfermedad aterosclerótica a nivel macrovascular, denominada también macroangiopatía. Sin embargo, existen ciertas particularidades anatómico-topográficas y patológicas de la enfermedad arterial oclusiva periférica en pacientes con diabetes mellitus que la distinguen de la ocurrida en sujetos sin diabetes mellitus y que a continuación se describen^{3,13} :

a) Los vasos involucrados predominantemente en los pacientes con diabetes son las arterias tibial anterior, tibial posterior y peronea, a diferencia de los individuos sin diabetes en quienes los segmentos más afectados son el aortoiliaco y femoropoplíteo.

b) La calcificación de las arterias tibial anterior, tibial posterior y peronea es muy frecuente en pacientes con diabetes y raramente ocurre en sujetos sin diabetes.

c) La afección es bilateral y multisegmentaria en los pacientes con diabetes. En aquellas personas sin diabetes la macroangiopatía es unilateral y unisegmentaria.

Hasta el momento no existe una explicación para estas diferencias pero solo se puede conjeturar que podrían relacionarse al proceso de aterosclerosis más agresivo y acelerado que ocurre en pacientes con diabetes mellitus y que por lo tanto a nivel macrovascular los vasos de menor diámetro sean los más afectados en el transcurso del tiempo de padecer diabetes mellitus. Pero, por otro lado, con respecto a la calcinosis de la media, que suele iniciar en los pies y se extiende en forma proximal hacia las arterias tibial anterior, tibial posterior y peronea, existe menos propensión de esta en afectar las arterias de los dedos de los pies^{14,15}.

El espectro clínico de la enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP) puede explicarse con la clasificación de Fontaine^{13,16}:

Fontaine I: Es la etapa subclínica de la enfermedad, pudiendo existir algún grado de estenosis en los segmentos aortoiliaco, femoropoplíteo o en el segmento infragenicular o también llamado de “vasos tibiales” que comprende a las arterias tibial anterior, tibial posterior y peronea. En esta etapa asintomática, la prevalencia de la enfermedad arterial oclusiva periférica depende en gran parte de la técnica de medición para documentar la enfermedad. En la práctica clínica en el primer nivel de atención y en estudios epidemiológicos, la toma del **índice tobillo-brazo (ITB)** obtenido por ultrasonido doppler (ultrasonido de onda continua o “continuous wave” o “CW”, ver **ilustración 1**) ha sido el estándar de referencia recomendado para el diagnóstico de la EAOP^{17,18}. El ITB se calcula como una relación, al dividir la presión arterial sistólica de la arteria tibial posterior entre la presión arterial sistólica de la arteria humeral (ver **ilustración 2**). Un ITB menor de 0.9 es considerado anormal¹⁷ y ha servido como definición arbitraria de la EAOP en estudios epidemiológicos, ya que este valor de 0.9 fue el punto de corte con el que el ITB presentó una sensibilidad de 95% y una especificidad del 100% para el diagnóstico de EAOP con un grado de estenosis arterial de >50%¹⁹.



Ilustración 1. Ultrasonido doppler. Este instrumento se puede considerar un "estetoscopio ultrasónico" que registra en forma audible el flujo arterial de las extremidades. Imagen obtenida del sitio web: medicaexpo.com y de D.E. Hokanson, Inc.



Ilustración 2. Índice tobillo/brazo (ITB) obtenido por medio de ultrasonido doppler. Imagen superior obtenida del sitio web: cardiopulmonarydiagnostic.com. Imagen inferior obtenida del sitio web: quickmedical.com

Sin embargo, en un meta-análisis reciente se estimó que la sensibilidad y especificidad del ITB ≤ 0.9 para el diagnóstico de EAOP fueron del 75% y 86% respectivamente²⁰. Esto significa que el ITB puede ser útil en la práctica clínica para identificar estenosis muy serias pero dejaría fuera del diagnóstico temprano y epidemiológico a personas con EAOP con estenosis de menor grado (menores al 50%), asintomáticas o con una condición subclínica. También se ha documentado que el valor diagnóstico del ITB disminuye en forma importante en pacientes con diabetes, pacientes ancianos, aquellos con lesiones distales y con lesiones cortas en longitud, inclusive con estenosis $\leq 75\%$ ²¹. En particular en los pacientes con diabetes mellitus, este menor valor diagnóstico del ITB es consecuencia de la alta frecuencia de calcinosis de la capa arterial media a nivel de los “vasos tibiales”, en el tobillo, donde se coloca el manguillo de compresión. Esta calcinosis, aumenta las lecturas de presión e impide la estimación precisa de la presión arterial porque los vasos son “incompresibles”^{21,22}. Se considera que un ITB por arriba de 1.4 es altamente específico para calcinosis de la media y refleja un resultado falsamente elevado por la dificultad en la compresibilidad de los vasos tibiales a nivel del tobillo²³. Además, esta calcificación arterial es común encontrarla incluso en pacientes diabéticos con límites de ITB ≤ 1.4 ²³. Dado esta condición, se ha sugerido de acuerdo a algunos lineamientos clínicos que el **índice dedo-brazo (IDB)** sea el parámetro recomendado para el diagnóstico de la EAOP en pacientes con diabetes mellitus, particularmente en aquellos con ITB ≥ 1.4 ²³. El IDB, que es el resultado de dividir la presión sistólica del primer dedo del pie entre la presión sistólica humeral, puede obtenerse por ultrasonido doppler (ultrasonido CW, ver **ilustración 3**) o por medio de diferentes técnicas de pletismografía (PPG, ver **ilustración 4**), en ambos casos, utilizando un pequeño manguillo de compresión alrededor del primer dedo del pie. El concepto de la medición de la presión sistólica del primer dedo del pie para la obtención del IDB no es nuevo¹⁴ y continúa siendo importante particularmente en la evaluación de la EAOP en pacientes con diabetes mellitus¹⁵. Cuando se ha estudiado la correlación entre el IDB y angiografía para detectar estenosis arterial, la sensibilidad del IDB se ha reportado en un rango del 90% al 100% y la especificidad entre 65% y

100%²⁴. Incluso cuando se ha comparado la capacidad diagnóstica para EAOP entre el ITB y el IDB utilizando como estándar de oro la ultrasonografía dúplex color (Ultrasonido de onda pulsada o “pulsed wave” o “PW”, en modo B o de imagen), la sensibilidad del IDB es superior al ITB (IDB=71%, ITB=45%) y también presenta una mejor eficacia clínica para el diagnóstico de EAOP cuando se analizan las áreas de las curvas ROC respectivamente (IDB con área de curva ROC=0.77, P=.0001; ITB con área de curva ROC=0.65, P=.005)²⁵. En otro estudio en el cual también se utilizó como estándar de oro la ultrasonografía dúplex color, en específico en el grupo de pacientes con diabetes, se observó que el ITB presentó una eficacia clínica baja con un área bajo la curva ROC de 0.58²⁶. Aunque algunos lineamientos y revisiones para el diagnóstico de EAOP recomiendan un IDB <0.70 como punto de corte, este no está estrictamente basado en evidencia²⁴ y en una revisión de 8 estudios con población normal se estimó el valor de 0.71 como el límite inferior de lo normal²⁴. En la práctica clínica, para diagnosticar EAOP en pacientes con diabetes mellitus, se ha utilizado un punto de corte para IDB de 0.75, por debajo del cual se identifica a los pacientes con diabetes mellitus como portadores de enfermedad arterial oclusiva periférica^{15,27}.



Ilustración 3. Índice dedo/brazo (IDB) obtenido por medio de ultrasonido doppler. Se muestra el transductor del ultrasonido Doppler en cierta posición angulada, para obtener la mejor señal doppler del flujo arterial digital. Imagen obtenida del sitio web: blog.wcei.net

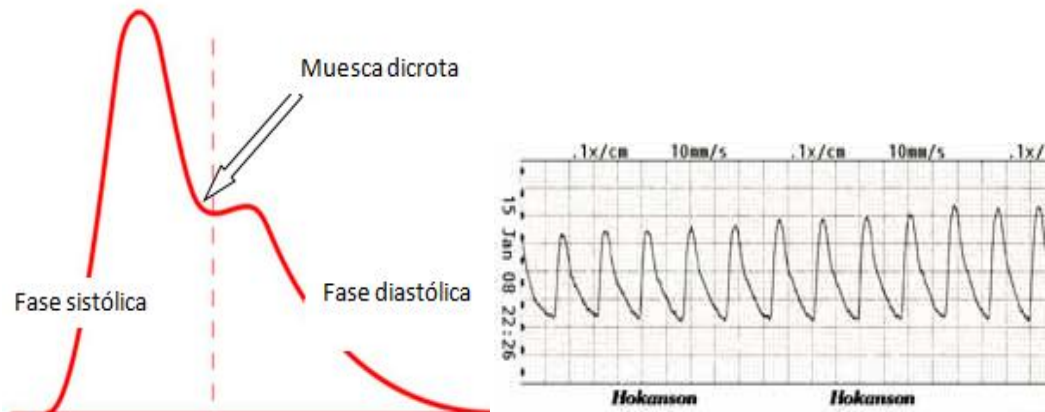
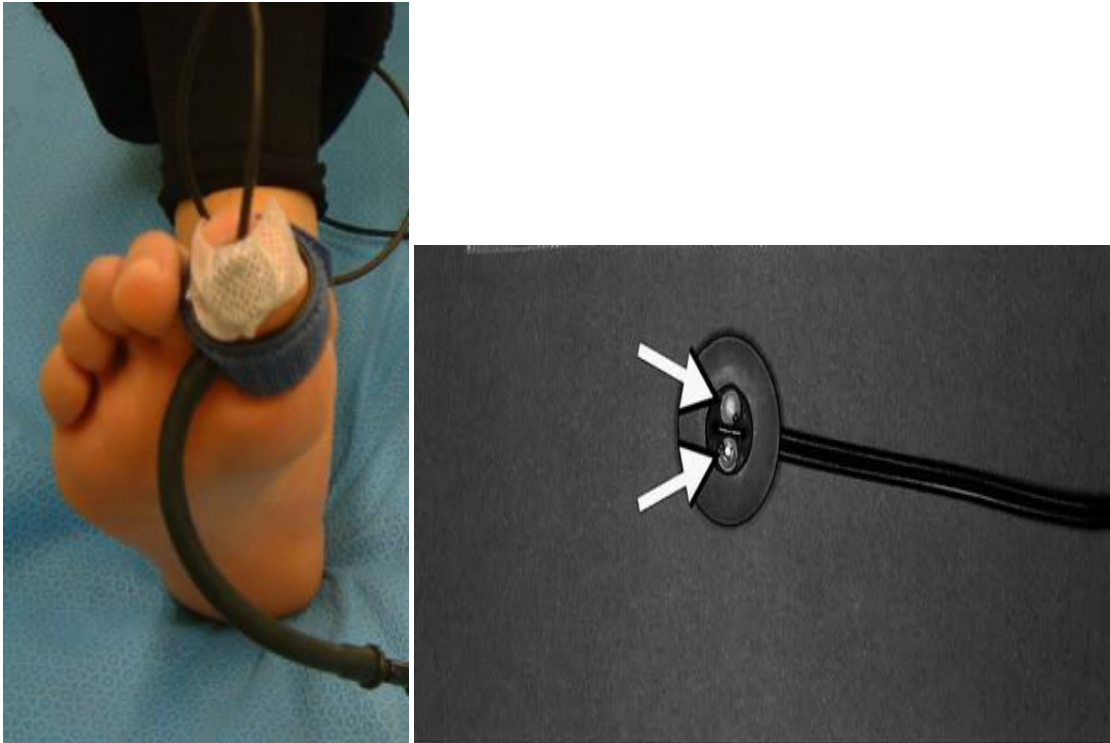


Ilustración 4. Índice dedo/brazo (IDB) obtenido por medio de fotopletismografía, utilizando un sensor o “lead” en el pulpejo del primer dedo (pletismografía digital) (imagen superior izquierda y derecha). Esquema del registro del trazo de onda, obtenido por pletismografía, del volumen de pulso arterial normal (imagen inferior izquierda). Registro gráfico (en papel) de un trazo de onda del volumen de pulso arterial en una extremidad inferior, obtenido por fotopletismografía (imagen inferior derecha). Imagen superior izquierda obtenida del sitio web: biomedsearch.com y de Hadeco, Inc. Imagen superior derecha obtenida del artículo: El Gammal S et al. Arterial audiophotoplethysmography: a simple and reliable method for measurement of digital blood pressure. *Phlebologie* 2003; 32:68-75. Imagen inferior izquierda obtenida del sitio web: jmlevinemd.com. Imagen inferior derecha obtenida del sitio web: medicalexpo.com y de D.E. Hokanson, Inc

Fontaine II: La manifestación de esta etapa es la **claudicación intermitente**, el síntoma más común de la enfermedad arterial oclusiva periférica¹³. La claudicación intermitente se caracteriza por dolor localizado en la extremidad inferior inducido al caminar exclusivamente y que tiene como peculiaridad la desaparición cuando se suspende la caminata por algunos minutos. El dolor es agudo, acalambrante y en la mayoría de los casos localizado a nivel de la pantorrilla, aunque una obstrucción alta ocasiona dolor en el muslo o glúteo. Los pacientes con diabetes mellitus, es posible que no presenten claudicación intermitente debido a la pérdida de la nocicepción secundaria a la neuropatía y al hecho de que la EAOP distal en las extremidades inferiores a nivel de vasos tibiales es poco probable que cause síntomas^{3,28}. Sin embargo, a pesar de que la claudicación intermitente es el síntoma más frecuente de la EAOP, su sensibilidad es muy baja y una gran proporción de pacientes con EAOP son asintomáticos, con reportes de hasta un 50%²⁹.

Fontaine III: La EAOP se manifiesta por **dolor isquémico de reposo** en la extremidad inferior¹³ y se describe como un dolor persistente con duración de dos o más semanas que ocurre sin ser provocado por la caminata, que requiere de analgesia regular y se asocia a presiones sistólicas de 50 mmHg o menos en el tobillo y de 30 mmHg o menos en el primer dedo del pie.

Fontaine IV: Esta se define clínicamente por la presencia de **úlceras de tipo isquémico o gangrena** en el pie o dedos de éste, con los mismos parámetros hemodinámicos mencionados anteriormente.

Las etapas de Fontaine III y IV constituyen lo que se llama **isquemia crítica** de la extremidad inferior. La importancia de la isquemia crítica radica en la inminencia que existe de pérdida de la extremidad y es imperativo estudiar al paciente para ofrecer un salvamento de extremidad por medio de cirugía vascular y/o endovascular y evitar la amputación o limitarla.

Diagnóstico de la enfermedad arterial oclusiva periférica con enfoque en métodos no invasivos en el primer nivel de atención.

Antes del advenimiento de la tecnología radiológica y de imagen no invasiva, el estándar de oro para la confirmación del diagnóstico así como para la planificación del tratamiento de la EAOP era la angiografía o arteriografía³⁰ y en muchas ocasiones continua siendo una herramienta esencial en la planeación de un tratamiento quirúrgico o endovascular. Pero tiene el inconveniente de ser invasiva y por tal motivo puede ocasionar complicaciones renales, anafilácticas y relacionadas a la punción arterial como sangrado, ruptura arterial e infección. La ultrasonografía dúplex (ultrasonido de onda pulsada en modo B o de imagen), la angiotomografía con multidetector y la angi resonancia magnética son tecnologías de “imagen” no invasivas que se han desarrollado y validado con la angiografía convencional, mostrando una capacidad diagnóstica comparable con esta última¹³. Sin embargo, la **utilidad clínica** de estas tecnologías de imagen no invasivas se encuentra prácticamente destinada a la planeación del tratamiento quirúrgico o endovascular de los pacientes con **isquemia crítica y no para la detección de la EAOP en el primer nivel de atención**. Además, su aplicación tiene la particularidad de ser altamente operador-dependiente en el caso de la ultrasonografía dúplex, requiriendo un adiestramiento ultrasonográfico formal, y en el caso de la angiotomografía y de la angi resonancia magnética, ambas requieren una infraestructura hospitalaria o unidad médica equipada para su funcionamiento. Definitivamente, estas tres alternativas de imagen no invasivas tienen costos elevados en su adquisición, operación, mantenimiento y reparación, lo cual eleva mucho el costo de su aplicación y utilización en la *detección* de la EAOP en el primer nivel de atención. Por tal motivo, se ha propuesto y es recomendable **la utilización del índice tobillo-brazo (ITB) y del índice dedo-brazo (IDB) para la detección de la EAOP a nivel ambulatorio en el primer nivel de atención médica**^{17,18,24,25,26}.

La detección de la EAOP por medio del índice tobillo-brazo (ITB) y del índice dedo-brazo (IDB) en el primer nivel de atención y en estudios epidemiológicos puede realizarse utilizando tanto el **ultrasonido doppler (ultrasonido CW)** como con la **pletismografía**. El ultrasonido doppler es portátil desde su diseño de origen y esta manualidad ha popularizado su uso para registrar el índice tobillo-brazo (ITB) a nivel ambulatorio en el primer nivel de atención, aunque recientemente la **técnica automatizada oscilométrica** se ha descrito como la más sencilla para la obtención del índice tobillo-brazo (ITB)³¹ (Ver *ilustración 5*).



Ilustración 5 .Dispositivo oscilométrico automatizado utilizado para la obtención del índice tobillo/brazo (ITB). Cuenta con un manguito de compresión para el brazo y otro para el tobillo. Prescinde de utilizar un ultrasonido doppler o alguna técnica pletismográfica. Imagen obtenida del sitio web: primarycaresupplies.co.uk y de microlife.

La **fotopletismografía** en sus inicios solo era de tipo estacionaria (ver *ilustración 6*) y se encontraba limitada a los espacios de los laboratorios vasculares. El desarrollo de las **técnicas pletismográficas portátiles** ha incrementado su uso clínico y **en particular para la obtención de la presión sistólica del primer dedo del pie en relación al IDB (pletismografía digital)** (Ver *ilustración 7*), siempre ha sido más práctico obtenerlo por medio de la pletismografía que por medio del ultrasonido doppler. Lo anterior por el hecho de que con el ultrasonido doppler se requiere encontrar una buena

señal auditiva colocando el transductor de ultrasonido en un ángulo de insonación óptimo sobre la región lateral del primer dedo del pie, lo cual requiere práctica por parte del operador, y en cambio con la pletismografía digital solo se requiere colocar un sensor (“lead”) en el pulpejo del primer dedo del pie para el caso de la **fotopletismografía** o un aro de mercurio recubierto con silicón para el caso de la **pletismografía con extensómetro de mercurio** (“strain-gauge plethysmography”, ver **ilustración 8**). En la técnica de pletismografía digital con extensómetro de mercurio se requiere la disponibilidad de distintos tamaños de aros de acuerdo al diámetro del dedo del individuo evaluado, sin embargo; para la fotopletismografía digital, el sensor o “lead” colocado en el pulpejo de primer dedo del pie puede ser el mismo para utilizarse en cualquier individuo y no requiere de adaptaciones de acuerdo al tamaño o diámetro del dedo evaluado.

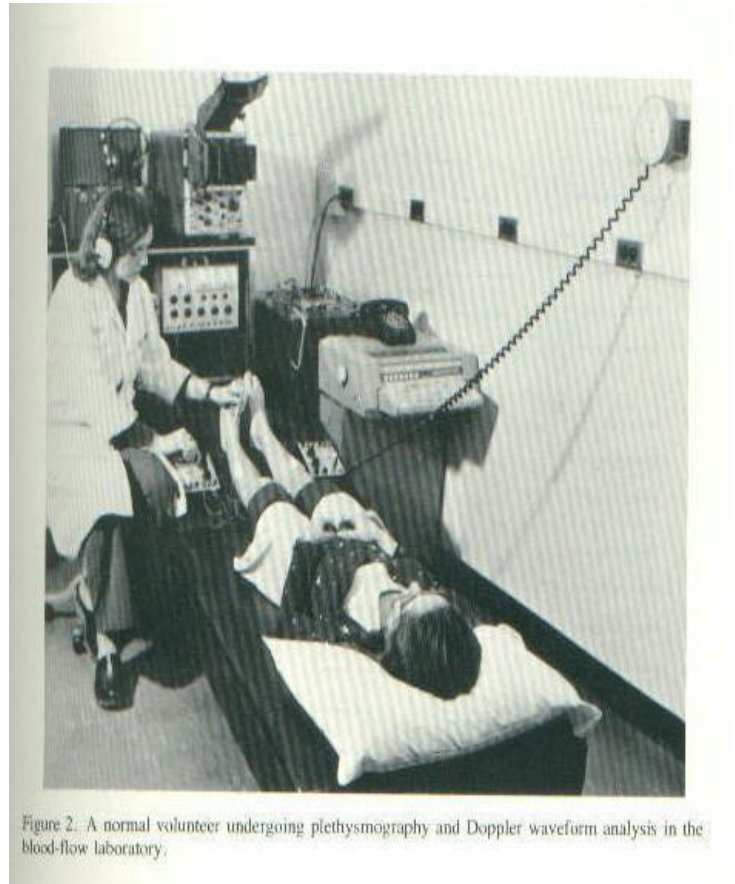


Figure 2. A normal volunteer undergoing plethysmography and Doppler waveform analysis in the blood-flow laboratory.

Ilustración 6. Equipo pletismográfico estacionario, con sistema computarizado y automatizado para la evaluación fisiológica vascular periférica. Este equipo es parte de un laboratorio vascular moderno (imagen izquierda). Laboratorio vascular previo a la integración de sistemas computarizados y de automatización (imagen derecha). Imagen izquierda obtenida del sitio web: medicalexpo.com y de D.E. Hokanson, Inc. Imagen derecha obtenida del sitio web: starkscience.com



Ilustración 7. Fotopletismógrafo (PPG) y graficador (“recorder”) portátiles (imagen superior). Pletismografía digital: evaluación del índice dedo/brazo (IDB) con instrumento PPG portátil de registro gráfico en “papel”. Imágenes obtenidas del sitio web: medicalexpo.com y de D.E. Hokanson, Inc.



© ELSEVIER, INC. - NETTERIMAGES.COM



Ilustración 8. Pletismografía con extensómetro de mercurio utilizada para la obtención de registros de volumen de pulso arterial en las extremidades inferiores y el índice dedo/brazo (IDB) (Imagen superior). Pletismógrafo con extensómetro de mercurio portátil (Imagen inferior izquierda). Aros de mercurio recubiertos de silastic, utilizados en la plethysmografía con extensómetro de mercurio, el pequeño para el dedo del pie y el grande para la circunferencia de la pierna (Imagen inferior derecha). Imagen superior obtenida del sitio web: studyblue.com, netterimages.com y de Elsevier, Inc. Imagen inferior izquierda obtenida del sitio web: ebay.com. Imagen inferior derecha obtenida del sitio web: newmoa.org y de D.E. Hokanson, Inc.

Es importante enfatizar que cuando se obtienen los índices tobillo/brazo y dedo/brazo (ITB e IDB), la medición de la presión sistólica en cuestión depende del sitio donde se encuentre el manguillo o brazalete de compresión y no donde se colocan el transductor de ultrasonido o el sensor de un pletismógrafo. Esto es relevante porque implica que existen múltiples métodos de diagnóstico no invasivos que finalmente se distinguen entre sí en la manera de registrar el volumen del pulso arterial o el flujo arterial pero invariablemente los manguillos y brazaletes de compresión se colocan en los mismos sitios anatómicos.

La palabra pletismografía proviene del griego *plethysmos* que significa “aumento” y *graphein* que significa “describir”. La **fotopletismografía (PPG)** se basa en la medición de la concentración de sangre en la microcirculación cutánea al detectar el reflejo de luz infrarroja. En el modo AC o de corriente alterna, el fotopletismógrafo permite el registro de los cambios rápidos de volumen que ocurren en cada pulsación. La luz llega a la piel y una porción del haz luminoso es reflejada. La sangre o más correctamente, la hemoglobina, absorbe la luz infrarroja y así un incremento del volumen sanguíneo produce una disminución de la reflectancia, la cual se registra como un incremento en el trazo gráfico del pletismógrafo. Los trazos en el modo AC son utilizados para medir las presiones sistólicas a diferentes niveles de las extremidades inferiores, incluyendo la correspondiente en el primer dedo del pie para la obtención del IDB, tanto en los laboratorios vasculares con **fotopletismógrafos estacionarios** como a nivel ambulatorio en consulta médica por medio de **fotopletismógrafos portátiles** (ver **ilustración 9**). Existen instrumentos comercializados de PPG portátiles que ofrecen un registro gráfico del volumen de pulso en papel sensible colocado en un graficador (“recorder”) también portátil (ver **ilustración 7**) y aquellos que registran el volumen de pulso en una pantalla digital (graficador digital) incluida en el PPG portátil con capacidad de almacenamiento o memoria (ver **ilustración 10**).

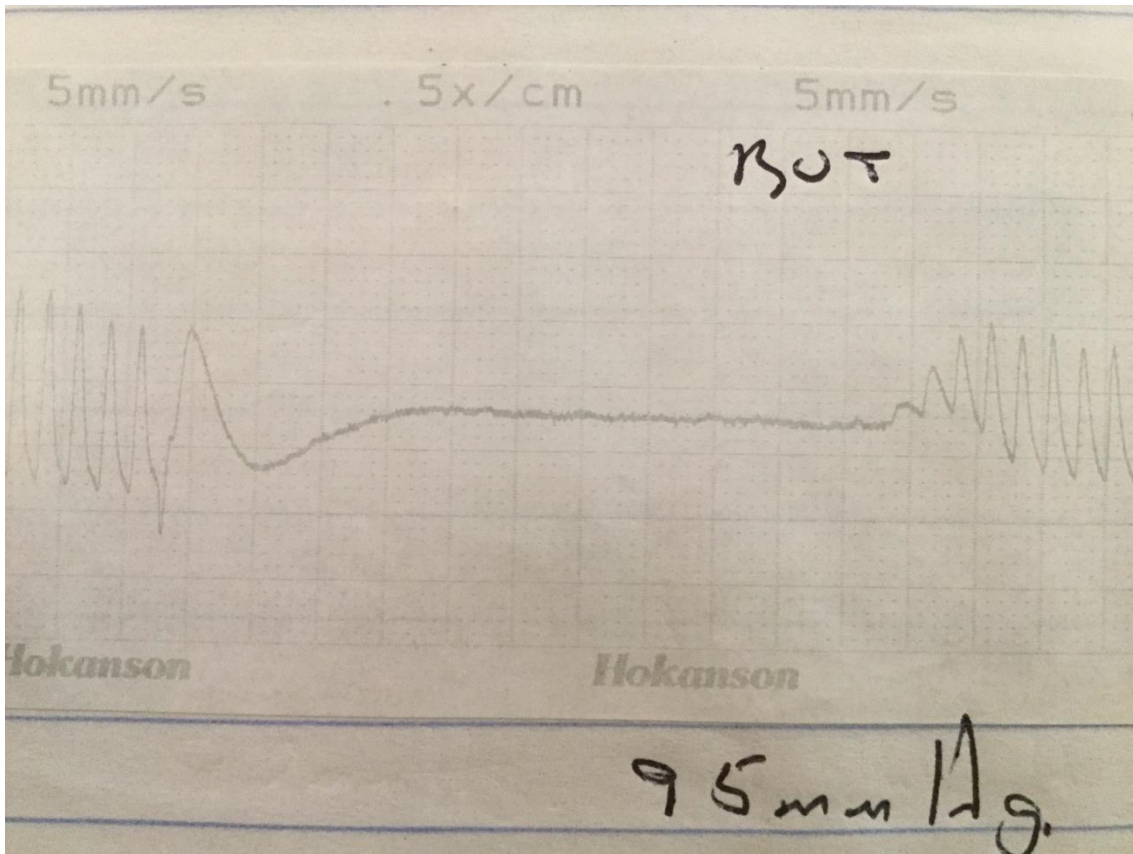


Ilustración 9. Trazo en papel del registro del volumen de pulso del primer dedo del pie, obtenido por medio de un PPG portátil de registro gráfico. El registro del volumen del pulso se aprecia "espigado" y sin la muesca dicota, dado la velocidad moderadamente rápida del avance del papel (5mm/segundo). La intención de este trazo de pletismografía es mostrar como el registro del volumen de pulso desaparece cuando se realiza insuflación con el dispositivo compresor-insuflador por arriba de la presión sistólica y posteriormente como reaparece el registro del volumen de pulso en el primer dedo del pie a los 95 mmHg, según lo registrado por el dispositivo compresor-insuflador. Del mismo modo se obtiene la presión sistólica del brazo utilizando el PPG portátil de registro gráfico, colocando el manguillo de compresión para el brazo y el sensor o "lead" del PPG en el pulpejo del dedo índice. Obtenidas las dos presiones sistólicas, del primer dedo del pie y del brazo, se puede calcular el IDB para la extremidad inferior evaluada. Imagen obtenida de la página 16 de la libreta de trabajo del presente estudio.



Ilustración 10. Fotopletismógrafo (PPG) portátil correspondiente al dispositivo tubular en forma de lápiz grueso que se encuentra en la extrema derecha de la imagen, con graficador ("recorder") de pantalla en un dispositivo de ultrasonido doppler. Evaluación del índice dedo/brazo (IDB) con técnica PPG portátil de registro gráfico en pantalla "digital". Imagen obtenida del sitio web: biomedsearch.com y de Hadeco, Inc.

Otra modalidad útil para la obtención de registros de volumen del pulso arterial que permite la medición de la presión sistólica del primer dedo del pie y que fue descrita desde finales de la década de los setentas, es la técnica de **laser-doppler** (ver **ilustración 11**). El registro de la señal doppler en esta modalidad diagnóstica requiere de un graficador digital en forma de una pantalla de monitor, independiente del instrumento generador de la emisión laser y receptor del efecto doppler. El laser-doppler se ha comparado con la PPG estacionaria y la PPG portátil para evaluar el acuerdo con respecto a los valores de la presiones sistólicas del primer dedo del pie en pacientes con EAOP y por medio del análisis descriptivo simple propuesto por Altman y Bland, se concluyó que los valores de presión sistólica del primer dedo del pie

varían en forma importante dependiendo de la técnica o modalidad utilizada y que la repetibilidad de las mediciones fue aceptable con las técnicas laser-doppler y PPG estacionaria³².



Ilustración 11. Técnica de laser-doppler para la obtención del índice dedo/brazo (IDB)(Imagen superior). Dispositivo laser-doppler para la obtención de registros de volumen de pulso arterial en las extremidades inferiores y el índice dedo/brazo (IDB) (Imagen inferior). En forma adicional, este dispositivo requiere de un graficador digital tipo pantalla de monitor. Imágenes obtenidas del sitio web: perimed-instruments.com.

Posterior al desarrollo de la tecnología laser-doppler, Blazek y Schmitt describieron en la década de los ochentas, las especificaciones técnicas (Elcat-Wolftratshausen, Germany) de un prototipo de PPG portátil **con señal auditiva** denominado **Audiofotopletomografía o Audio-PPG (APPG o A-PPG) portátil o A-PPG digital** ³³(ver *ilustración 12*).

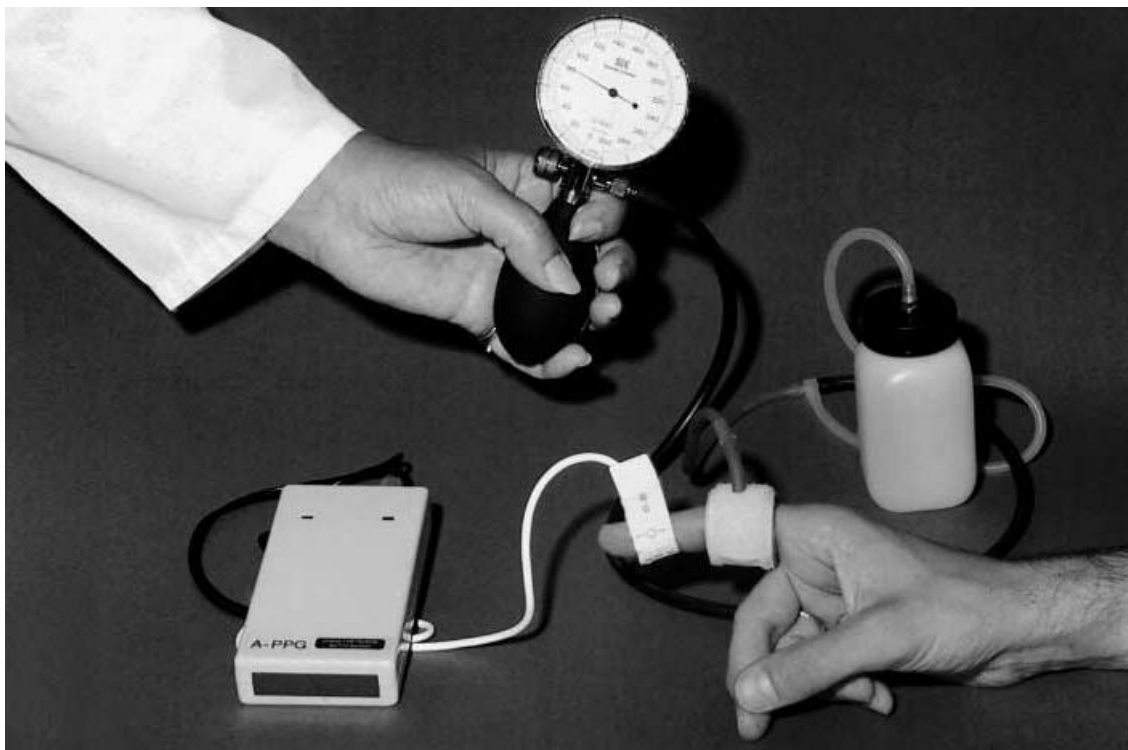


Ilustración 12. Audiofotopletomógrafo portátil (Audio-PPG). El Audio-PPG detecta el volumen de pulso arterial y emite una señal auditiva pulsátil como registro de este volumen. En esta imagen se ejemplifica el registro de la presión arterial sistólica de un dedo de la mano utilizando un esfigmomanómetro con una botella para compensación de presión, que permite una regulación precisa de la presión del manguillo. Imagen obtenida del artículo: El Gammal S et al. Arterial audiophotoplethysmography: a simple and reliable method for measurement of digital blood pressure. *Phlebologie* 2003; 32:68-75.

Este Audio-PPG portátil se comparó con un PPG estacionario (Medasonic Model PPG13, Fremont, California) por Fronek y colaboradores, en 1994 en la obtención de presiones sistólicas del primer dedo del pie que se utilizan para la obtención del IDB³⁴. El análisis consistió en una correlación que se observó en sujetos sanos y con EAOP, practicándose 31 mediciones en 15 sujetos controles y 62 mediciones en 30 sujetos con grados diferentes de oclusión arterial. Los resultados de este estudio mostraron que el coeficiente de correlación (**r**) en los sujetos controles fue de 0.81 y el correspondiente para

los pacientes con EAOP fue de 0.98. El coeficiente de correlación para todas las mediciones del estudio fue de 0.95. En otra publicación del 2003, El Gammal y colaboradores⁴², reportaron en un estudio con 50 sujetos sanos, la descripción de la media de la presión sistólica digital (de los dedos del pie) así como el rango del valor del IDB obtenido por A-PPG. Particularmente, el A-PPG digital, es un prototipo aun más sencillo que el PPG portátil con graficador en papel o graficador digital, no requiere papel sensible ni un graficador digital, dado que la señal pulsátil del volumen de pulso se registra en forma auditiva^{33,34}. Para la obtención de la presión sistólica del primer dedo del pie utilizado para calcular el IDB, la técnica de A-PPG requiere solamente lo siguiente: el A-PPG con el sensor o “lead”, un manguillo de compresión digital y un compresor-insuflador portátil o esfignomanómetro.

Todas las modalidades pletismográficas hasta aquí descritas, incluyendo la técnica de laser doppler, requieren de un esfignomanómetro o de algún **dispositivo compresor-insuflador portátil** (ver *ilustración 13*) independiente que permite el trabajo de compresión del manguillo digital y brazalete. Sin embargo, **la automatización** es uno de los procesos de la ingeniería y bioingeniería mas popularizados en nuestra sociedad actual y también se ha hecho manifiesta con la descripción de un novedoso **dispositivo fotopletismográfico portátil totalmente automatizado**, para la medición de la presión sistólica del primer dedo del pie. Es decir, con esta técnica no se requiere un compresor-insuflador portátil independiente, dado que esta función está integrada al PPG y el registro de la presión sistólica es totalmente independiente del operador, quien sólo tiene que colocar el sensor del PPG, el manguillo de compresión digital y finalmente oprimir la función de registro de presión sistólica. Este dispositivo pues, es lo más sencillo que existe en la práctica clínica hasta el momento y ofrece un registro **automático** de la presión sistólica del primer dedo del pie, en una pantalla digital, por medio de un algoritmo³⁵ (ver *ilustración 14*).



Ilustración 13. Dispositivo compresor-insuflador portátil, con memoria para almacenar las presiones arteriales sistólicas y capacidad para calcular los índices tobillo/brazo (ITB) y dedo/brazo (IDB). Imagen obtenida del sitio web: medicalexp.com y de D.E. Hokanson, Inc



Ilustración 14. Fotopletismógrafo (PPG) portátil automatizado. Técnica de obtención del índice dedo/brazo (IDB) con el PPG portátil “automatizado”, este no requiere de un esfigmomanómetro o de algún dispositivo compresor-insuflador portátil adicional. Imagen obtenida del sitio web: atysmedical.fr

Otra técnica automatizada es la **PPG funcional (fPPG)**³⁶. También basado en un algoritmo, no requiere de un manguillo de compresión en el primer dedo del pie, por lo que también recibe el nombre de “cuffless PPG”. Esta ha sido estudiada y se observó una sensibilidad del 93% y especificidad del 71% cuando se comparó con la ultrasonografía dúplex arterial como estándar de referencia para el diagnóstico de EAOP en pacientes con diabetes mellitus. Los autores de ésta novedosa técnica sugieren que es prometedora, pero que requiere mejoras para incrementar la sensibilidad y especificidad del sistema pletismográfico³⁶.

Conceptos de pruebas clínicas, validez y confiabilidad

De acuerdo a la teoría epidemiológica y clinimétrica^{44,45,46}, una prueba o instrumento o técnica de medición requiere para su adopción, la evaluación de tres aspectos importantes: primero, **la sensibilidad o sensatez** (ej.- validez de apariencia); segundo, **la consistencia** (ej.- reproducibilidad o precisión o validez interna) y tercero, **la validez** (ej.- validez de criterio o de convergencia o exactitud o validez externa).

Es relevante enfatizar que con respecto al **diagnóstico clínico**, este es un proceso imperfecto y con errores frecuentes⁴⁶, y que también existen dos tipos de pruebas⁴⁶, **las “diagnósticas”** que inequívocamente señalan la enfermedad y que en ocasiones son complejas en su ejecución, y **las de “detección” o “diagnóstico temprano” o “screening” o “diagnóstico ambulatorio”** que identifican un problema posible de salud o posibles afectados por la enfermedad en sujetos aparentemente sanos o que lo descartan en condiciones clínicas que confunden el diagnóstico (Ej.-En el caso de la búsqueda de EAOP, un ejemplo sería la pseudoclaudicación o claudicación neuropática por radiculopatía; otro sería la presencia de dolor neuropático y no isquémico, frecuente en pacientes con diabetes mellitus y un último podría corresponder al de una extremidad inferior con gangrena húmeda pero sin EAOP), sin ser indicativas de tratamiento cuando son positivas porque indican un diagnóstico imperfecto y entonces requieren confirmación o reexploración por un experto o especialista y/u otra prueba, pero son rápidas y aceptadas por la población evaluada y por los profesionales de la salud. Particularmente, la prueba de detección puede ser por medio de la exploración física sin instrumentación o instrumentada, teniendo como ejemplos: una prueba de laboratorio clínico o citopatológica, un estudio de imagen sencillo, inclusive los marcadores biológicos que permiten la genotipificación (Ej.- polimorfismos).

El verbo **Validar** deriva del latín *Validum*, y consiste en la acción y efecto de otorgar valor, eficacia e incluso fuerza legal a algo para producir su efecto, en el caso particular de los instrumentos de medición clínica, **el diagnóstico clínico**. El tema de validación puede ser algo intrincado que requiere su definición de acuerdo al objetivo de estudio, porque el intercambio de palabras genera una sinonimia espectacularmente confusa. Así, con respecto a la validación de una prueba clínica, se podría definir como la actividad de establecer **la capacidad diagnóstica** de esta, e implica la exploración de la sensibilidad, especificidad y obtención de puntos de corte con curvas ROC cuando la naturaleza de la variable del instrumento “de prueba” es cuantitativa. Definitivamente, en la validación de un instrumento o prueba clínica se requiere de un patrón de referencia comparativo o instrumento “de referencia” o “estándar de referencia”.

Por otra parte, la **confiabilidad** implica establecer **la utilidad clínica** de un instrumento de medición en comparación con otro instrumento más establecido para la medición en la práctica médica. La intención de la evaluación de la confiabilidad no es establecer una capacidad diagnóstica o de detección sino simplemente establecer si las diferencias de medición entre ambos instrumentos, el de “prueba” y el de “referencia” son de acuerdo al juicio clínico razonado, lo suficientemente tolerables como para considerar a los instrumentos como “equivalentes” o “intercambiables” en su **uso clínico habitual**. En otras palabras, es una denominación alternativa del concepto del acuerdo o concordancia. En este caso también, la “comparación” implica por semántica, la presencia de un “patrón de referencia” con el que se ejerce la comparación y que se designa como tal por motivo de uso frecuente o costumbre, utilitarismo en la práctica clínica, incluso por disponibilidad. En particular, cuando se evalúa la confiabilidad de dos instrumentos de medición en los cuales la variable de ambos es naturalmente de tipo cuantitativa continua, se ha sugerido por convencionalismo utilizar el concepto de correlación o la medición del coeficiente de correlación. Sin embargo, Altman y Bland han descrito la teoría y las siguientes razones por las cuales ellos consideran que el coeficiente de

correlación no es apropiado para evaluar el acuerdo o concordancia entre dos métodos de medición clínica con variables cuantitativas continuas⁴¹:

a) La r mide la fuerza de la relación entre dos variables (tendencia), no el acuerdo entre ellas.

b) Un cambio en la escala de medición no afecta la correlación, pero ciertamente afecta el acuerdo.

c) La correlación depende del rango de la cantidad verdadera en la muestra. Si este rango es muy amplio, la correlación será mayor que si el rango es pequeño. Dado que los investigadores generalmente tratan de comparar los dos métodos sobre un rango completo o total de los valores normalmente encontrados en la clínica, se garantiza por este hecho una alta correlación.

d) La prueba de significancia puede mostrar que los dos métodos están relacionados, pero sería sorprendente si los dos métodos diseñados para medir la misma cantidad, no estuvieran relacionados. La prueba de significancia es irrelevante para la cuestión del acuerdo.

e) Existen datos que demuestran un pobre acuerdo pero un alto coeficiente de correlación.

En relación a lo anterior, Altman y Bland^{40,41}, propusieron un método estadístico descriptivo simple para fines de evaluación de la confiabilidad de un nuevo o menos establecido instrumento (Ej.-prueba, técnica, método) en relación a otro de referencia más establecido. En síntesis, cuando se comparan instrumentos cuyas variables son idénticas y naturalmente de tipo cuantitativo continuo, este método estadístico permite evaluar el “sesgo” o el error sistemático del instrumento de medición de “prueba” con respecto al instrumento de medición de “referencia”, por medio del cálculo de la media de las diferencias y su intervalo de confianza respectivo, pero también es posible apreciar el error aleatorio o de medición correspondiente al concepto de acuerdo o confiabilidad a través de los límites de acuerdo que son simplemente el doble de las desviaciones estándar de la media de las diferencias por arriba y por debajo de esta media. Es importante que para emitir una conclusión de confiabilidad con los resultados del método estadístico de Altman y Bland, se establezcan “a priori” los límites de acuerdo razonables o aceptables desde el punto de vista del juicio clínico,

comprendiendo que el acuerdo o confiabilidad perfecto(a) es más una utopía que una realidad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Ante la disponibilidad de una variedad de modalidades de fotopleletismografía: estacionaria, portátil con registro gráfico en papel o en pantalla digital y otras más simplificadas como la audiofotopleletismografía (A-PPG) se ha sugerido la propuesta de un escrutinio clínico (“screening”) o detección de la EAOP en pacientes con diabetes mellitus utilizando el A-PPG portátil en el primer nivel de atención médica³⁷.

Lo anterior también sustentado en que la A-PPG posee una capacidad práctica para medir la presión sistólica del primer dedo del pie y así calcular el IDB, que se ha propuesto como el índice de mejor capacidad diagnóstica de la EAOP en los pacientes con diabetes mellitus²³⁻²⁷.

Particularmente, la **A-PPG portátil**, es un prototipo más sencillo que el PPG portátil (no automatizado), no requiere papel sensible ni un registrador de pantalla digital, dado que la señal pulsátil del volumen de pulso se registra en forma auditiva. Hasta el momento, en la revisión de la literatura realizada en relación a la A-PPG portátil, solo se encuentran registrados el estudio de Fronek y colaboradores³⁴ con respecto a la correlación entre la A-PPG portátil y un PPG estacionario y el de El Gammal y colaboradores⁴², quien en un estudio descriptivo reportó en 50 sujetos sanos la media de la presión digital (de los dedos del pie) así como el rango del valor del IDB obtenido por A-PPG portátil.

No hay algún estudio en relación a la validación de la A-PPG portátil utilizando el IDB como marcador de EAOP y en particular, en pacientes con diabetes mellitus. Así pues, es necesaria una documentación metodológica con respecto a la validez y confiabilidad de la A-PPG portátil en relación a otro fotopleletismógrafo de uso convencional, ya sea estacionario o portátil, para la obtención del IDB en pacientes con diabetes mellitus, considerando

sobretudo que la A-PPG portátil es un instrumento más sencillo para uso potencial en la práctica clínica diaria del primer nivel de atención médica y a que Fronck y colaboradores³⁴ solo reportaron un buen coeficiente de correlación entre la A-PPG portátil y un PPG estacionario de registro gráfico con respecto a la presión sistólica del primer dedo del pie, el cual no es suficiente para establecer una **validez de criterio o convergencia**, ya que únicamente demostraron la capacidad práctica de la A-PPG portátil para medir la presión sistólica del primer dedo del pie. El paradigma no se encuentra en conocer si la A-PPG portátil es capaz de medir la presión sistólica del primer dedo del pie, sino en conocer la validez inherente de la A-PPG portátil en la evaluación de la presencia o ausencia de la EAOP, utilizando como marcador de enfermedad el IDB, y particularmente en pacientes con diabetes mellitus.

Por otra parte, aunque metodológicamente se ha propuesto que para evaluar la confiabilidad de un instrumento nuevo en relación a otro de uso ya establecido, se utilice un coeficiente de correlación en el caso de la evaluación de variables cuantitativas continuas; esta postura teórica ha sido debatida por Altman y Bland^{40,41}, quienes propusieron un método estadístico descriptivo simple para fines de evaluación de la confiabilidad de un nuevo o menos establecido instrumento (Ej.-prueba, técnica, método) en relación a otro de referencia más establecido. Así, en este estudio se expone la evaluación de la confiabilidad de la A-PPG portátil en comparación con la PPG portátil de registro gráfico en papel como instrumento de referencia establecido en la práctica clínica, utilizando el análisis descriptivo recomendado por Altman y Bland.

Ante lo anteriormente expuesto, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la validez y la confiabilidad de la audiofotopletolegráfía (A-PPG) en el diagnóstico de la enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP) en pacientes con diabetes mellitus en comparación con la fotopletolegráfía (PPG) portátil de registro gráfico en papel?

JUSTIFICACIÓN

La evaluación oportuna de las complicaciones de la diabetes mellitus es el primer paso para su sensata atención y modificación tanto en el orden del cuidado médico individual como en el de la salud poblacional. Particularmente, estas evaluaciones poseen su valor porque informan la presencia de la complicación en cuestión y dan lugar al inicio de intervenciones de tipo educativas en salud así como a la intensificación en la modificación de los factores de riesgo que favorecen dicha complicación. Pero el problema se encuentra en que la evaluación idealmente requiere un método diagnóstico sencillo, práctico, accesible y reproducible para personal médico de primer contacto e incluso para personal paramédico y de enfermería.

Si bien la palpación de pulsos periféricos en las extremidades inferiores es un buen inicio exploratorio para la evaluación de la presencia de EAOP en los sujetos con diabetes mellitus, ésta requiere práctica que difícilmente se obtiene fuera del ejercicio médico clínico diario en el área de la patología vascular.

Ya se ha explicado por qué el **IDB** es un mejor parámetro que el ITB para evaluar la EAOP en los sujetos con diabetes mellitus. El IDB se puede obtener por medio de un **PPG estacionario** pero en este caso se requiere de un laboratorio vascular con personal entrenado y exige que el sujeto con diabetes mellitus acuda al lugar específico (al laboratorio vascular) para su evaluación. De tal forma, ha surgido la **PPG portátil**, pero este aun requiere de papel sensible para el registro del volumen de pulso o de un registrador de pantalla digital, lo cual lo convierte ciertamente en algo costoso y de manejo menos práctico.

La intención de estudiar la A-PPG portátil como un instrumento para la **detección de la EAOP** por medio de la obtención del IDB es relevante para conocer **la validez de criterio** de esta modalidad fotopleletismográfica con respecto a su **capacidad diagnóstica ambulatoria**, ya que se ha propuesto para fines de detección de la EAOP en pacientes con diabetes mellitus en el primer nivel de atención^{33,34,37}. También, con respecto a **la confiabilidad**, la finalidad de evaluar **la utilidad diagnóstica de la A-PPG portátil** en comparación con un PPG portátil de registro gráfico en papel con respecto a los valores del IDB, es conocer si la A-PPG portátil difiere de un PPG de uso establecido en la atención ambulatoria del primer nivel de atención, de tal forma que si no existe una gran variación entre ambos que ocasione problemas en la interpretación clínica, la A-PPG portátil podrá potencialmente utilizarse en forma intercambiable o equivalente con el PPG portátil de registro gráfico en papel para la *detección* de la EAOP en pacientes con diabetes mellitus por personal médico de primer contacto, paramédico o de enfermería.

La *detección* oportuna y ambulatoria de la EAOP en pacientes con diabetes mellitus impactaría positivamente en esta población porque permitiría informar a los enfermos la necesidad de intensificar la modificación de los factores de riesgo cardiovasculares para evitar la progresión de la EAOP a isquemia crítica, la cual implica un alto riesgo de pérdida de la extremidad inferior, así como una derivación oportuna a un especialista en Angiología y Cirugía Vascular. Sin duda, esta *detección* oportuna promovería la preservación de la extremidad inferior en la población con diabetes mellitus, dado que un paciente con diabetes mellitus que pierde una extremidad inferior no solamente sufre las consecuencias de una discapacidad sino que también tiene un pronóstico de vida menor a 5 años, muy similar o peor inclusive que un paciente con carcinoma avanzado⁴³.

HIPÓTESIS

La A-PPG portátil es un instrumento con buena capacidad para la detección o diagnóstico ambulatorio de la EAOP en pacientes con diabetes mellitus, en comparación con la PPG portátil de registro gráfico en papel, con una sensibilidad $\geq 90\%$ y una especificidad $\geq 90\%$. Asimismo, la utilidad clínica del A-PPG portátil, evaluada por medio de la confiabilidad clínica “de intercambio” con la PPG portátil de registro gráfico en papel, al comparar los IDB entre ambos instrumentos fotopletismográficos, se considerará como clínicamente aceptable si el error aleatorio o de medición de la A-PPG portátil (instrumento de medición de prueba) en relación al IDB, es de ± 0.10 .

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Objetivo general: Validar la A-PPG portátil en la detección o diagnóstico ambulatorio de la EAOP en pacientes con diabetes mellitus en comparación con la PPG portátil de registro gráfico en papel.

Objetivos específicos:

a) Estimar la sensibilidad y especificidad de la A-PPG portátil en comparación con la PPG portátil de registro gráfico en papel, en relación al criterio de detección o diagnóstico ambulatorio de la EAOP en pacientes con diabetes mellitus.

b) Evaluar por medio de la comparación de instrumentos fotopletismográficos la confiabilidad clínica “de intercambio” para utilizar la A-PPG portátil en forma equivalente al PPG portátil de registro gráfico en papel, en relación a los resultados de IDB utilizados para la detección o diagnóstico ambulatorio de EAOP en pacientes con diabetes mellitus.

METODOLOGÍA

a)Diseño del estudio: Se realizó un estudio Clínico Epidemiológico de Validación por Comparación de Métodos, de una Modalidad de Exploración Física Instrumentada para el Diagnóstico Clínico Ambulatorio o Detección de la EAOP, en pacientes con diabetes mellitus.

b)Ubicación espacio-temporal: Los pacientes con diabetes mellitus estudiados se evaluaron en los siguientes lugares de la Ciudad de México:

*Unidad Médica en Investigación en Epidemiología Clínica del Hospital General Regional No. 1 Gabriel Mancera del IMSS.

*Servicio de Pediatría del Hospital General del Centro Médico La Raza del IMSS .

*Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza del IMSS.

Los pacientes con diabetes mellitus fueron evaluados en los consultorios médicos de la unidad y servicios mencionados anteriormente, con respecto a la presencia de EAOP por medio de la A-PPG digital y PPG portátil de registro gráfico en papel, durante el período de agosto de 2001 a noviembre de 2001.

c)Criterios de selección:

c.1 Pacientes con diabetes mellitus y sin EAOP:

Criterios de inclusión:

*Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2.

*Con índice dedo-brazo (IDB) ≥ 0.75 obtenido por la técnica de PPG portátil de registro gráfico.

*Derechohabientes del IMSS.

Criterios de exclusión:

*Enfermedades neurológicas severas no relacionados a la diabetes mellitus que impidan la cooperación del paciente.

*Ausencia o lesión del primer dedo del pie que impida la colocación del sensor o “lead” de cualquiera de las dos técnicas pletismográficas o el manguillo de compresión digital.

Criterios de eliminación:

*Obtención incompleta de la información para obtener el IDB.

c.2 Pacientes con diabetes mellitus y con EAOP:

Criterios de inclusión:

*Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2.

*Con índice dedo-brazo (IDB) <0.75 obtenido por la técnica de PPG portátil de registro gráfico en papel.

*Derechohabientes del IMSS.

Criterios de exclusión:

*Enfermedades neurológicas severas no relacionados a la diabetes mellitus que impidan la cooperación del paciente.

*Ausencia o lesión del primer dedo del pie que impidiera la colocación del sensor o “lead” de cualquiera de las dos técnicas pletismográficas o el manguillo de compresión digital.

Criterios de eliminación:

*Obtención incompleta de la información para obtener el IDB por medio de cualquiera de las dos técnicas pletismográficas.

d)Tamaño de muestra:

La fórmula correspondiente a los estudios diseñados para medir una característica en términos de una proporción y con la cual se obtuvo el tamaño de la muestra para el objetivo correspondiente a la validación de la A-PPG portátil es la siguiente^{49,50,51}:

$$N= 4(Z\alpha)^2 P (1-P)\div W^2$$

Z α =desviación normal estandarizada para α bilateral, donde (1- α) es el nivel de confianza. Puesto que $\alpha=0.05$ para un nivel de confianza de 95%, **Z α** = 1.96.

P= proporción esperada de resultados negativos para la sensibilidad (**P**=0.10) o positivos para la especificidad (**P**=0.10), de acuerdo a la sugerencia de la experiencia del grupo de trabajo.

W= amplitud total deseada del intervalo de confianza para una sensibilidad y especificidad del 90% respectivamente.

W= 0.20 (0.10 hacia abajo y 0.10 hacia arriba).

Sustituyendo, se obtuvo el tamaño de muestra para el cálculo de la sensibilidad y especificidad:

$$N= 4(1.96)^2(0.10)(0.90)\div 0.20^2=$$

$$N= 4(3.84) (0.10) (0.90)\div 0.04=$$

$$N= (15.36) (0.10) (0.90)\div 0.04=$$

$$N= 1.3824\div 0.04= \mathbf{35}$$

Es decir, 35 extremidades inferiores con EAOP en pacientes con diabetes mellitus y 35 extremidades inferiores sin EAOP en pacientes con diabetes mellitus.

e) Definición de la enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP):

e.1 Definición conceptual: La enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP) es aquella ocasionada por la aterosclerosis a nivel de cualquiera de los siguientes segmentos arteriales: aortoiliaco, femoropoplíteo y vasos tibiales, teniendo como consecuencia la formación de estenosis o incluso oclusiones que disminuyen el flujo sanguíneo y las presiones sistólicas distales a éstas.

e.2 Definición operacional: La EAOP se diagnosticó en este estudio cuando el índice dedo-brazo (IDB) fue <0.75 . Un IDB ≥ 0.75 se consideró como normal y descartó la presencia de EAOP en los pacientes con diabetes mellitus evaluados. De esta forma, la presencia o ausencia de EAOP expresada con el IDB, operacionalmente es una variable cuantitativa continua que se transformó en categórica dicotómica (presencia o ausencia de la EAOP) para fines del análisis. El IDB no tiene una unidad de medida porque corresponde a un **índice**, es decir; como tal no tiene una dimensión específica porque es el resultado de dividir la presión sistólica (mmHg) del primer dedo del pie entre la presión sistólica (mmHg) del brazo.

f) Variables recabadas en el estudio:

f.1 Tiempo de evolución de la diabetes mellitus: Se registró el tiempo de evolución de la diabetes mellitus en cada participante de este estudio.

f.2 Edad: Se registró la edad de los pacientes participantes. El estudio no incluyó un rango particular de edad.

f.3 Sexo: Se registró el sexo de los pacientes participantes. El estudio no fue diseñado para incluir exclusivamente pacientes de algún sexo en específico.

f.4 EAOP: Un IDB <0.75 obtenido con la PPG portátil de registro gráfico en papel, considerado en este estudio como el estándar de referencia para el diagnóstico de EAOP, fue el indicador para asignar cualquier extremidad inferior de esta muestra de pacientes con diabetes mellitus, como portadora

de EAOP. La EAOP se definió para cada extremidad inferior evaluada en todos los pacientes con diabetes mellitus participantes en este estudio y no por persona o individuo.

f.5 Síntomas y signos de EAOP: Se clasificaron las extremidades inferiores de pacientes con diabetes mellitus y con EAOP de acuerdo a los 4 estadios de Fontaine, que se definieron de acuerdo a siguientes síntomas y signos:

f.5a. Fontaine I: Asintomático.

f.5b. Fontaine II: Claudicación intermitente.

F5.c. Fontaine III: Dolor isquémico en reposo.

F5.d. Fontaine IV: Gangrena o úlcera isquémica en pie.

f.6. Derechohabientes del IMSS: Personas con derechos de atención médica en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

g) Descripción general del estudio:

Se reclutaron pacientes con diabetes mellitus de una población previamente identificada como portadora de diabetes mellitus de la Unidad Médica de Investigación en Epidemiología Clínica del Hospital General Regional No. 1 Gabriel Mancera del IMSS y de la subespecialidad de Endocrinología del Servicio de Pediatría del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS donde también se tenía identificada una población en control por padecer diabetes mellitus, ambas de la Ciudad de México. El reclutamiento de pacientes con diabetes mellitus sintomáticos para EAOP fue básicamente del referimiento del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS en la Ciudad de México. Se realizó una invitación verbal a los pacientes con diabetes mellitus para participar en la evaluación no invasiva para obtener el IDB en cada extremidad inferior con cada uno de los instrumentos de fotopletismografía en cuestión y se recabó el consentimiento informado. Se confirmó por medio de la entrevista clínica que cada participante refiriese el antecedente

personal patológico de padecer diabetes mellitus así como su tiempo de evolución. Otros datos recabados de los participantes fueron: la edad, el sexo, tiempo de evolución de la diabetes mellitus así como su tipo y la ausencia o presencia de síntomas y signos correspondientes a EAOP. Los pacientes con diabetes mellitus evaluados en este protocolo, se mantuvieron en reposo en decúbito dorsal durante un período de 10 a 15 minutos y a una temperatura ambiente de 25°C antes de su examen vascular no invasivo con ambas modalidades fotopletoleptismográficas, los cuales se realizaron indistintamente pero siempre en forma independiente (cada modalidad fotopletoleptismográfica fue realizada una a la vez) como primera o segunda maniobra de exploración vascular para la obtención del IDB en cada extremidad inferior y superior. La compresión, en todas las extremidades inferiores y superiores para obtener tanto las presiones sistólicas del primer dedo del pie como las de brazo, se realizó con un dispositivo **compresor-insuflador portátil** (Modelo “TD 312 Calculating Cuff Inflator Data Link”, D.E. Hokanson, Inc. 12840 NE 21st Place. Bellevue, WA 98005, USA) con pantalla digital para el registro numérico de la presión arterial y con calculadora integrada para obtener el IDB. Para obtener las presiones sistólicas del primer dedo del pie con ambas técnicas pletoleptismográficas se utilizó un **manguillo de compresión digital** o para el primer dedo del pie de marca Hokanson con dimensiones de 90 x 19 mm (DC 1.9) ó de 90 x 25 mm (DC 2.5) alrededor de la base del primer dedo del pie. Los sensores o “leads” de la A-PPG portátil y de la PPG de registro gráfico en papel se colocaron en el pulpejo del primer dedo del pie, distal al manguillo de compresión. Para la obtención de la presión sistólica del brazo, el **manguillo o brazalete de compresión de brazo** utilizado fue también de marca Hokanson (SC 12) con dimensiones de 80 x 12 cm y se colocaron los sensores o “leads” de los pletoleptismógrafos en el pulpejo del dedo índice de la mano. La medición del IDB en una extremidad inferior fue considerada independiente de la correspondiente a la extremidad inferior contralateral en cada paciente con diabetes mellitus evaluado con ambas técnicas fotopletoleptismográficas.

Con ambas modalidades fotopletoislográficas se registraron las presiones sistólicas del primer dedo del pie y del brazo durante la deflación del manguillo y brazaete de compresión respectivamente. Se registró la presión sistólica del primer dedo del pie y del brazo por medio de la A-PPG portátil cuando la señal auditiva de este instrumento se hizo presente y pulsátil y cuando el trazo gráfico pasó de ser plano a pulsátil por medio del PPG portátil de registro gráfico en papel. Se evaluó la presión sistólica de ambos brazos, y de acuerdo a la metodología para el registro del IDB, la presión sistólica más alta entre ambos brazos, fue la seleccionada para calcular el IDB con cada instrumento fotopletoislográfico y en cada extremidad inferior en el mismo paciente con diabetes mellitus. La recopilación de datos se registró en una libreta de trabajo, donde se incluyeron: los consentimientos informados, los resultados correspondientes de la A-PPG portátil y de la PPG de registro gráfico en papel, inclusive los trazos de registro de volumen de pulso, así como la identificación de los pacientes incluidos en el protocolo y las notas u observaciones necesarias.

h)Análisis de datos:

La validez de la A-PPG portátil con respecto al PPG portátil de registro gráfico en papel se estimó por medio del análisis de curva ROC. La sensibilidad y especificidad de la A-PPG portátil se obtuvo utilizando diferentes resultados de IDB como puntos de corte, con el método ROC (“receiver operator characteristic”) o curva de eficacia diagnóstica^{38,39}. Para evaluar la confiabilidad de la A-PPG portátil en comparación con la PPG portátil de registro gráfico en papel se utilizó el método de Altman y Bland^{40,41}.

ASPECTOS ÉTICOS:

El protocolo de estudio se autorizó por la Comisión Nacional de Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social con el número de registro 2001-690-0040. El estudio no involucró alguna intervención invasiva o peligrosa para la salud de los sujetos participantes y el examen físico vascular con ambos pletismógrafos se realizó por el investigador principal, quien cuenta con la práctica y entrenamiento necesarios en estas técnicas pletismográficas y además es médico certificado en la especialidad de Angiología y Cirugía Vascular. Los procedimientos del estudio respetaron las normas éticas del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 1993. El investigador principal declara no tener algún conflicto de interés con los propietarios intelectuales y compañías fabricantes de las técnicas pletismográficas utilizadas en este estudio.

RECURSOS FÍSICOS Y FINANCIEROS:

Por préstamo y cortesía del Dr. Arnost Fronck de “UCSD/Vascular Laboratory Veterans Administration Medical Center, San Diego, California” fue posible utilizar un prototipo del A-PPG portátil con sensor o “lead” incluido. Por financiamiento institucional para investigación por medio del IMSS y gestionado por el investigador principal de este protocolo, se realizó la compra de un PPG portátil con sensor o “lead” incluido (Modelo MD6 RP “Photo Plethysmograph”, D.E. Hokanson, Inc. 12840 NE 21st Place. Bellevue, WA 98005, USA), un graficador portátil de papel (Modelo MD6 “Portable Recorder”, D.E. Hokanson, Inc.) papel sensible, manguillos de compresión digital o para el primer dedo del pie marca Hokanson con dimensiones de 90 x 19 mm (DC 1.9) y de 90 x 25 mm (DC 2.5), un brazalete de compresión de brazo marca Hokanson (SC 12) con dimensiones de 80 x 12 cm y un dispositivo compresor-insuflador portátil (Modelo “TD 312 Calculating Cuff Inflator Data Link”, D.E. Hokanson, Inc.).

RESULTADOS:

Se estudiaron 47 pacientes con diabetes mellitus en el período comprendido del 06 de agosto de 2001 al 27 de noviembre de 2001. Se excluyeron para el análisis 4 pacientes, tres de ellos por motivo de no haberse realizado la evaluación con la A-PPG en ambas extremidades inferiores y otro caso por la dificultad técnica para realizar las evaluaciones de la presión sistólica del primer dedo del pie, por consecuencia de la obesidad del paciente el manguito de compresión 2.5 quedó muy justo y la evaluación no fue confiable. Un total de 82 extremidades inferiores se consideraron para el análisis, en los 43 pacientes incluidos. Se eliminaron del análisis 4 extremidades inferiores por los siguientes motivos: en una no se realizó la evaluación con los pletismógrafos, un caso presentó una fistula con drenaje purulento en tobillo y dolor intenso que impidió la evaluación, otro caso presentó una úlcera interdigital infectada entre el primero y segundo dedo de un pie que impidió la colocación del manguito de compresión y un último paciente presentó una úlcera neuropática en el pulpejo del primer dedo del pie lo cual impidió la colocación de los sensores o “leads” de ambos pletismógrafos.

La muestra de 43 pacientes con diabetes mellitus incluidos en este estudio se dividió en dos grupos de estudio para su descripción, uno con extremidades inferiores sin EAOP y otro con extremidades inferiores con EAOP, como se representa en la siguiente tabla:

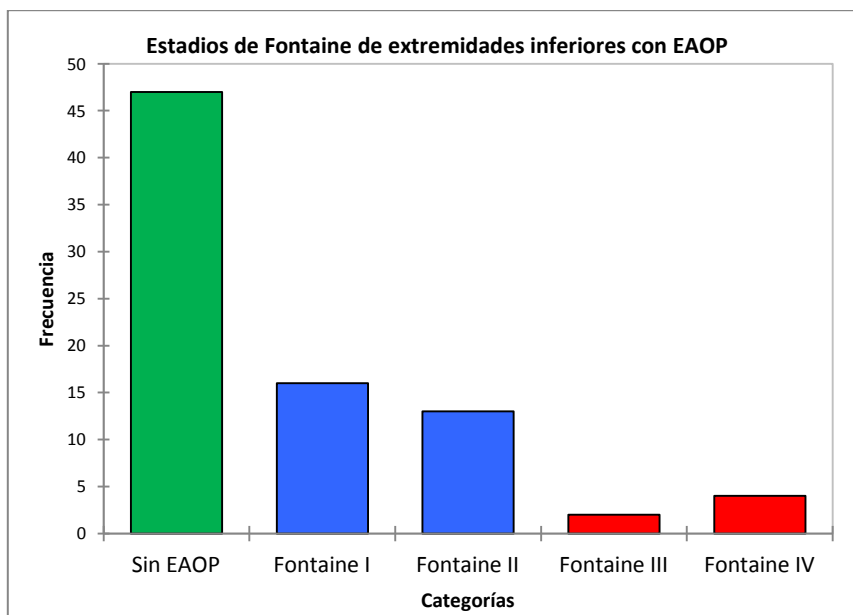
VARIABLES	EXTREMIDADES INFERIORES		P
	SIN EAOP	CON EAOP	
Sexo	Femenino: 35 (74%) Masculino: 12 (26%)	Femenino: 18 (51%) Masculino: 17 (49%)	0.06
Edad (mediana)	39 años (15 años-63 años)	67 años (62.5 años-71 años)	<0.0001
Años de evolución con diabetes mellitus (mediana)	3 años (0.87 años-5.5 años)	18 años (14 años-25 años)	<0.0001

Las frecuencias del sexo no presentaron una diferencia significativa entre cada grupo de extremidades inferiores evaluadas al realizarse la prueba de Chi-Cuadrada ($p=0.06$). Sin embargo, se observó una diferencia significativa ($p<0.0001$) con respecto a la edad y al tiempo de evolución de la diabetes mellitus entre los grupos de extremidades inferiores sin EAOP y con EAOP al evaluarse la comparación de muestras independientes con la prueba de Mann-Whitney, registrándose una mediana para la edad y para el tiempo de evolución de la diabetes mellitus de 39 años y 3 años, respectivamente para el primer grupo; y de 67 años y 18 años, respectivamente para el segundo grupo.

En las 82 extremidades inferiores estudiadas en los pacientes con diabetes mellitus incluidos en este estudio, se estableció la presencia o ausencia de EAOP de acuerdo al criterio operacional definido en el protocolo y utilizando la PPG portátil de registro gráfico en papel como el instrumento de medición de “referencia”. **El instrumento fotopleletismográfico de “prueba” o que se**

probó fue la **A-PPG portátil**. Un índice dedo/brazo (IDB) <0.75 obtenido por la **PPG portátil de registro gráfico en papel (instrumento de medición de “referencia”)** se consideró como positivo para EAOP. Para fines de la **validación de la A-PPG portátil**, los valores de IDB obtenidos por la PPG portátil de registro gráfico en papel fueron transformados a variables nominales para definir la presencia (+) o ausencia (-) de la EAOP. Los valores de IDB obtenidos con la A-PPG portátil (instrumento de medición de “prueba”) fueron registrados para la construcción de una curva ROC (“receiver operator characteristic curve”), con la finalidad de estimar la capacidad diagnóstica de este instrumento fotopleletismográfico.

Del total de 82 extremidades inferiores en la población estudiada, 35 (42.6%) presentaron EAOP y en 47 (57.4%) se documentó la ausencia de EAOP. En el siguiente gráfico de barras se observa la distribución en los estadios de Fontaine de las extremidades inferiores que presentaron EAOP:

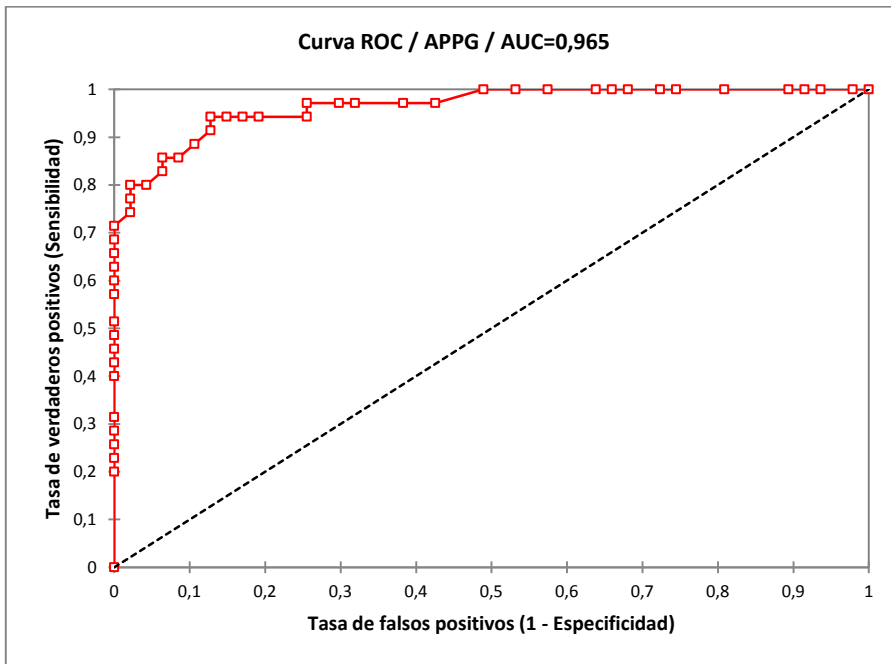


En el estadio subclínico o Fontaine I se contabilizaron 16 extremidades inferiores. Aquellas que se presentaron con claudicación intermitente o en estadio Fontaine II sumaron un total de 13. En las extremidades inferiores en las que se observó clínicamente isquemia crítica, 2 se presentaron en estadio Fontaine III y 4 en estadio Fontaine IV.

Validez

Se realizó la evaluación de la sensibilidad, especificidad así como el área bajo la curva ROC, utilizando el paquete de análisis estadístico XLSTAT 2016. **El área bajo la curva ROC (“AUC”, “area under the curve”) fue de 0.96 (IC95%=0.94-0.98) con una $p < 0.0001$.**

A continuación se muestra la gráfica de la curva ROC:

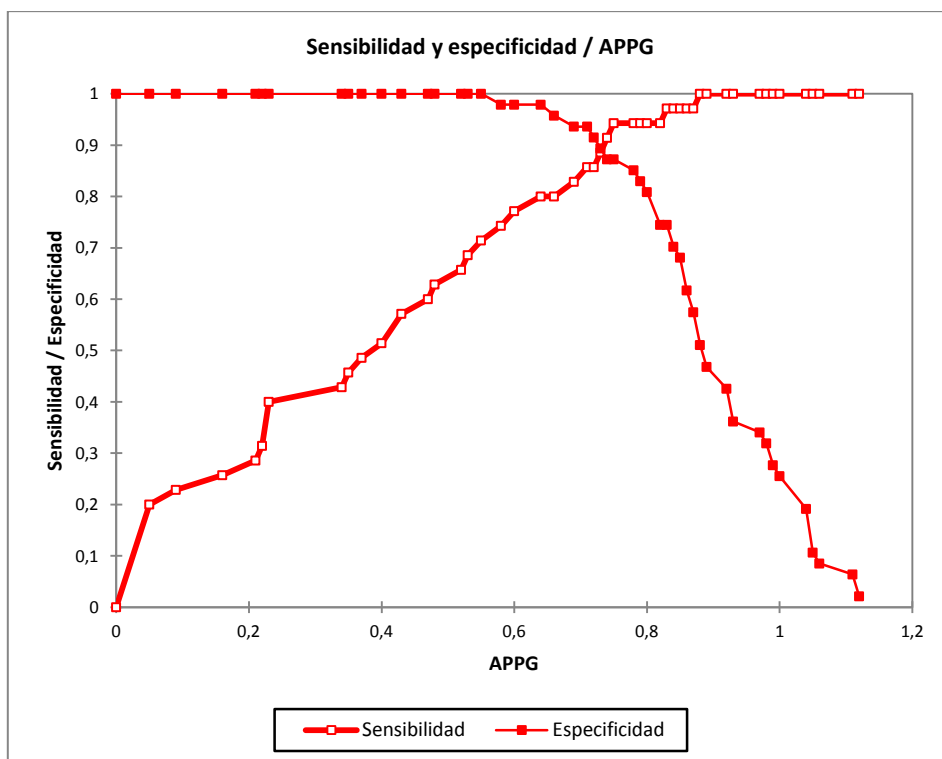


Esto significa que la A-PPG portátil tiene una probabilidad del 96% para distinguir correctamente, en esta muestra de pacientes con diabetes mellitus, entre extremidades inferiores sin EAOP y extremidades inferiores con EAOP, de acuerdo al ordenamiento relativo de los diferentes puntos de corte para el IDB. **Para la A-PPG portátil, el punto de corte de IDB con la mejor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de EAOP fue 0.75. Con este punto de corte se observó una sensibilidad del 94% (IC95%=80%-99%) y una especificidad del 87% (IC95%=74%-94%).**

Así, se puede interpretar que la A-PPG portátil mostró una probabilidad del 94% para diagnosticar, en esta muestra de pacientes con diabetes mellitus, la presencia de EAOP en las extremidades inferiores afectadas por esta enfermedad.

De forma similar, la A-PPG portátil presentó una probabilidad del 87% para determinar la ausencia de EAOP en extremidades inferiores sanas en estos pacientes con diabetes mellitus.

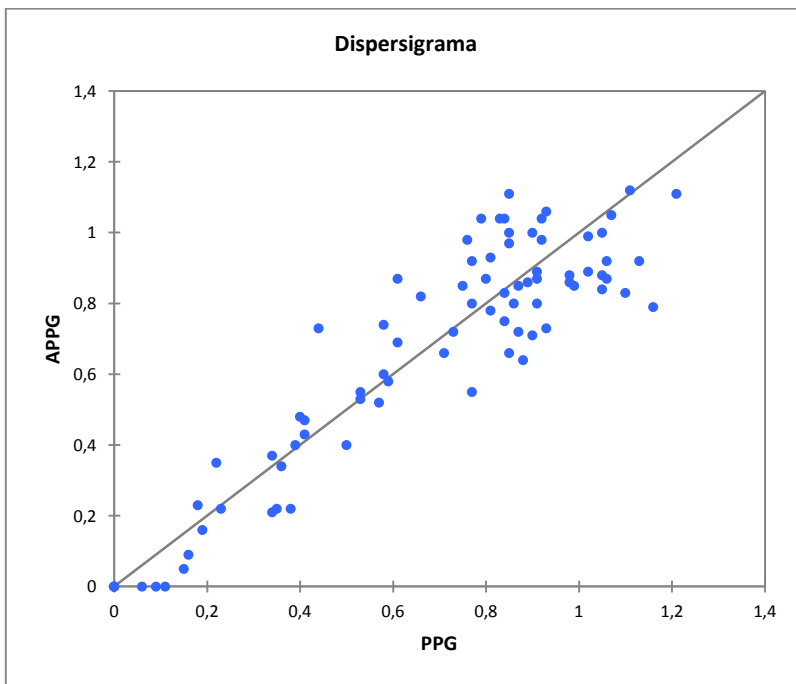
El cruce entre la mejor sensibilidad y especificidad con un punto de corte del IDB de 0.75 se ilustra en la siguiente gráfica:



Confiabilidad

La **confiabilidad** de la A-PPG portátil en comparación con la PPG portátil de registro gráfico en papel, con respecto a los valores del IDB en las 82 extremidades inferiores, fue estudiado por medio del método de Altman y Bland, utilizando los paquetes de análisis estadístico XLSTAT 2016 y ANALISE IT.

En la siguiente figura se visualiza el dispersigrama de los valores del IDB obtenidos por ambos fotopleletismógrafos en cada extremidad inferior:

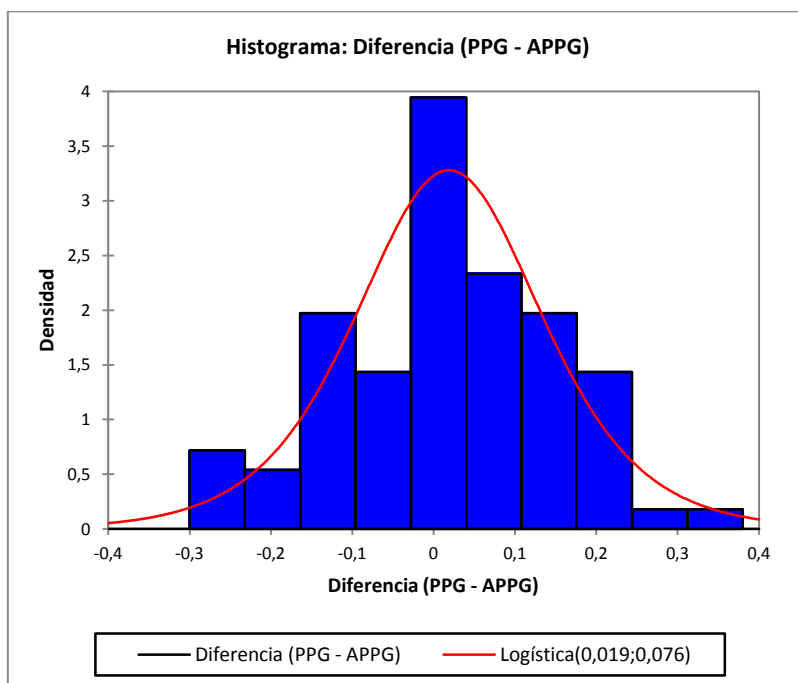


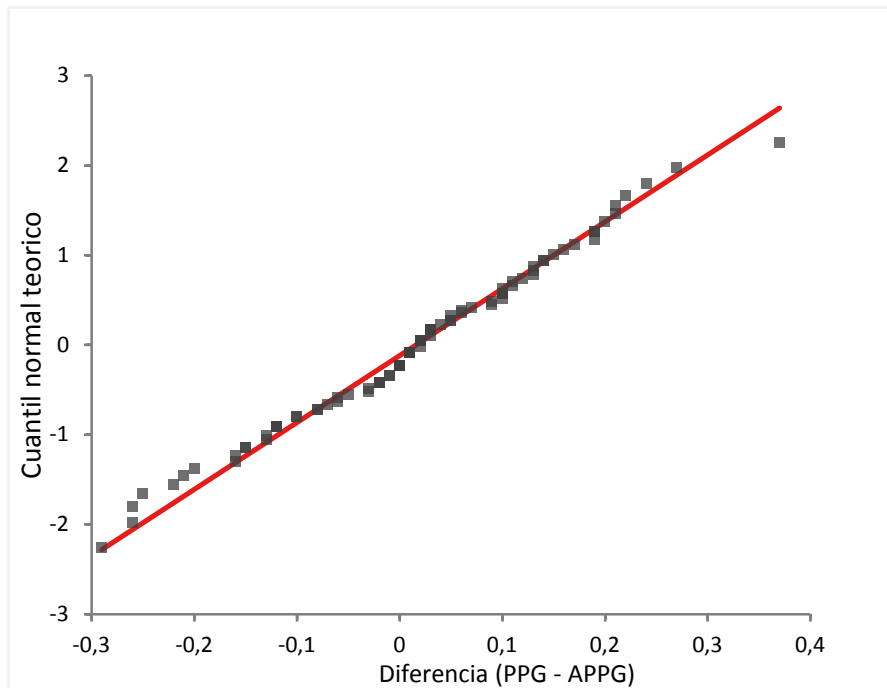
La evaluación empírica o visual de este dispersigrama con los 82 IDB obtenidos tanto con la A-PPG portátil como con el PPG portátil de registro gráfico en papel, refleja una fuerte relación o tendencia entre ambos instrumentos. Definitivamente, **la fuerza de relación entre ambos instrumentos fotopleletismográficos es importante porque el coeficiente de correlación de Pearson (r) fue de 0.91 (IC95%: 0.87-0.94)**. Sin embargo, esta fuerte correlación no permite definir la naturaleza cuantitativa de la relación con respecto a la confiabilidad (acuerdo). Por tal motivo se analizó la

confiabilidad de la A-PPG portátil con respecto a la PPG portátil de registro gráfico en papel utilizando el método estadístico descriptivo descrito por Altman y Bland.

Se calcularon las medias y diferencias con respecto al IDB obtenido con ambas técnicas fotopletismográficas en cada extremidad inferior. Esta estadística descriptiva se utilizó para la construcción del gráfico de Altman y Bland.

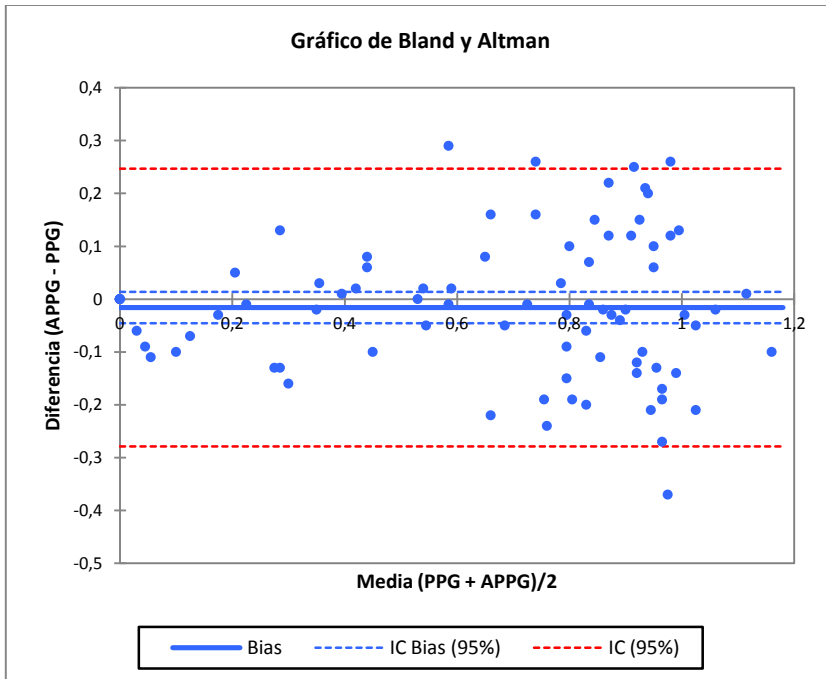
Se corroboró por medio de un histograma y también con la prueba de Kolmogorov-Smirnov que las diferencias (A-PPG - PPG) con respecto al IDB presentaran una distribución normal, para poder ser utilizadas en el análisis paramétrico descriptivo de Altman y Bland. En los siguientes gráficos se observan el histograma que muestra la distribución normal de las diferencias y la prueba de confirmación de Kolmogorov-Smirnov que presentó una $p \geq 0.05$ ($p = 1.0$):





La media de las diferencias (A-PPG - PPG) fue de -0.016 (IC95%= -0.045 a 0.014). La desviación estándar de esta media fue igual a 0.134. Se establecieron los límites superior (LSA) e inferior del acuerdo (LIA) entre los dos métodos fotoplethysmográficos, considerando dos desviaciones estándar hacia arriba (LSA= 0.252, IC95%: 0.196 a 0.297) y dos desviaciones estándar hacia abajo (LIA= -0.284, IC95%: -0.329 a -0.228) a partir de la media de las diferencias. Los IC95% de los LSA y LIA muestran una amplitud de 0.10.

A continuación se muestra el gráfico de Altman y Bland:



A partir de este análisis se pueden interpretar varios puntos. Primero, la media de las diferencias para el IDB entre los dos instrumentos fotopleletismográficos es solamente de -0.016 (IC95%= -0.045 a 0.014), lo que indica que existe muy poca diferencia sistemática o “sesgo” entre los dos diferentes instrumentos y que entonces la A-PPG portátil (instrumento de medición de “prueba”) mide lo que pretende en forma suficiente en relación al PPG portátil de registro gráfico en papel (instrumento de medición de “referencia”) dado que la media de las diferencias del IDB entre ambos instrumentos fotopleletismográficos fue de una centésima y con un intervalo de confianza bastante estrecho. También, parece no existir una relación entre la diferencia de las dos observaciones de IDB obtenidas con ambos instrumentos y la media del IDB de estos, por lo que cada instrumento es un estimado no sesgado del otro.

Por otra parte, la desviación estándar de la media de las diferencias fue de 0.134 y si se establece un rango de dos desviaciones estándar hacia arriba y hacia abajo a partir de la media de las diferencias, este representa una “medida” de la extensión del “desacuerdo” entre los dos instrumentos fotopleletismográficos o los descritos límites de acuerdo, que en este caso correspondieron a ± 0.268 , a partir de la media de las diferencias. La magnitud entre los límites de acuerdo es demasiado amplia en relación al criterio clínico “a priori” establecido de ± 0.10 . Esto implica que, si la A-PPG portátil reportara un resultado de IDB de 0.60, significaría que el resultado de IDB del PPG (correspondiente al instrumento de medición de “referencia”) podría ser tan bajo como 0.33, considerando que la sensibilidad de la A-PPG portátil fue bastante alta (94%), o incluso tan alto como 0.86 tomando en cuenta que la especificidad (87%) de la A-PPG portátil fue menor que la sensibilidad y esperando entonces que potencialmente se encuentren mas resultados falsos positivos que falsos negativos con la A-PPG.

DISCUSIÓN:

La A-PPG portátil es un instrumento fotopleletismográfico introducido a finales de la década de los ochenta por Blazek y colaboradores³³, con la intención de utilizarla como un método diagnóstico de la EAOP, particularmente por su portabilidad, la posibilidad de poder evaluar la presión sistólica del primer dedo del pie con un manguillo de compresión digital y también por su similitud de ejecución con la técnica utilizada para medir manualmente la presión arterial sistémica cuando se utilizan un estetoscopio y un baumanómetro en la extremidad superior. La A-PPG portátil, de forma análoga a los sonidos auscultados con el estetoscopio en un miembro superior al tomar la presión arterial sistólica, genera un sonido artificial pulsátil cuando el fotopleletismógrafo registra la presencia del volumen de pulso al descomprimir el manguillo de compresión. La peculiaridad de la A-PPG portátil de permitir el registro ambulatorio del IDB sin la necesidad de papel para un registro gráfico ofrece la disponibilidad de una evaluación más precisa con respecto a la presencia o ausencia de la EAOP en el segmento de la población que padece diabetes mellitus dado la frecuente presencia de calcinosis de la media en estos pacientes, que eleva la presión sistólica del tobillo y genera Índices Tobillo/Brazo (ITB) falsamente elevados o incluso en rango normal.

Sin embargo, la validez de este instrumento fotopleletismográfico no ha sido evaluada metodológicamente en forma apropiada en un principio y tampoco se ha reportado un interés con respecto a la validez de la A-PPG portátil en la literatura de fines de los noventa hasta la fecha actual. Fronek y colaboradores³⁴, realizaron un estudio de correlación entre la A-PPG portátil y un PPG estacionario con respecto a la obtención de presiones sistólicas del primer dedo del pie que se utilizan para la obtención del IDB, sin establecer algún tipo de validez de criterio diagnóstico.

Por otra parte, El Gammal y colaboradores⁴², reportaron solo un estudio descriptivo en el que se obtuvieron en 50 sujetos sanos, la media de la

presión digital del pie y el rango del valor del IDB obtenido por A-PPG portátil.

Con respecto a la ausencia del interés en la evaluación metodológica de la A-PPG portátil, considero que ha sido ocasionada por la distracción, pero a su vez por el enfoque predominantemente mercadológico del desarrollo de nuevas tecnologías. Así, estas nuevas tecnologías como las basadas en laser y en la automatización han avanzado tan rápido que se ignoró o rezagó la validación de la A-PPG portátil, la cual tiene ventajas y una potencial aplicación clínica para el diagnóstico de la EAOP, particularmente en pacientes con diabetes mellitus, en quienes la frecuencia de EAOP es alta y presentan una tasa elevada de isquemia crítica y amputación mayor. También, hay que considerar que el concepto de “validación” no había sido tomado en cuenta en la evaluación de las modalidades de exploración vascular no invasivas o fotopletiomográficas, y que esta se hizo más popular e incluso requerida por la literatura médica a partir de mediados de la década pasada. De hecho, Fronck y colaboradores³⁴, consideraban que solo con los resultados de un estudio de correlación entre el A-PPG portátil y un PPG estacionario, sería suficiente para justificar el uso de la A-PPG portátil en la clínica diaria para el diagnóstico ambulatorio de la EAOP, cuando en realidad solo demostraron una validez de apariencia con respecto a la capacidad de la A-PPG portátil para medir la presión sistólica del primer dedo del pie, que por sí solo, no es un marcador de la EAOP y tampoco es recomendado en la práctica clínica.

La intención de este estudio fue evaluar la validez inherente de la A-PPG para la detección o el diagnóstico ambulatorio de EAOP en una muestra de pacientes con diabetes mellitus, por medio de los parámetros de capacidad diagnóstica siguientes: sensibilidad, especificidad y area bajo la curva (“AUC”, “area under the curve”). De acuerdo a la teoría referente a la validación de pruebas diagnósticas y descrita muy puntualmente por Xiao-Hua Zhou et al⁴⁹, esta considera que existen 3 fases o tipos de estudio en el proceso de validación de pruebas diagnósticas: la exploratoria o temprana (I), la de reto o intermedia (II) y la clínica o avanzada (III).

Sin duda, el presente estudio y los resultados, corresponden a uno de fase exploratoria o temprana (I) y como tal tiene aspectos metodológicos criticables que en su conjunto podrían contribuir a una sobreestimación de la capacidad del A-PPG portátil para el diagnóstico de la EAOP en pacientes con diabetes mellitus. Entre los aspectos metodológicos que son reconocibles como limitantes de este estudio se encuentra el hecho de haber obtenido una muestra de 35 extremidades inferiores con EAOP, que aunque correspondió al valor puntual requerido en el cálculo de tamaño de muestra, se encuentra en el mínimo de lo requerido. Esto contrasta con la obtención de una muestra de 47 extremidades inferiores sin EAOP. Sin embargo, estas 35 extremidades inferiores con EAOP en pacientes con diabetes mellitus representaron plenamente de acuerdo al juicio clínico, el espectro de la enfermedad según la clasificación de Fontaine, abarcando los 4 estadios y lo que es muy importante, sin exagerar el número de extremidades con isquemia crítica (Fontaine III y IV) que corresponde al estadio de mayor gravedad en esta enfermedad, dado que el uso clínico de la A-PPG portátil tiene su potencial aplicación en la “evaluación vascular” del primer nivel de atención médica, donde es relevante detectar los casos de pacientes con diabetes mellitus con EAOP en estadios Fontaine I y II. Otro aspecto importante en este estudio es que se utilizó un estándar de referencia “imperfecto” pero de uso establecido en la práctica clínica para la detección o diagnóstico ambulatorio de la EAOP en el primer nivel de atención. En el contexto de este estudio, la utilización de un estándar de referencia “ideal” como lo sería un fotopletismógrafo estacionario o un pletismógrafo con extensómetro de mercurio con registro gráfico simultáneo de dos canales (uno para el registro de la señal del volumen de pulso y otro para el registro de la presión sistólica digital), no era factible porque el investigador y la infraestructura institucional de salud no contaban con un “laboratorio vascular” y tampoco con un programa de detección de EAOP. Por tal motivo, el recurso de utilizar un PPG portátil de registro gráfico en papel fue una buena opción para determinar la presencia o ausencia de EAOP.

Los resultados de este estudio de **validación de fase temprana**, que reflejan la capacidad diagnóstica ambulatoria de la A-PPG portátil en la EAOP, correspondientes a una sensibilidad del 94% y especificidad del 87%, son alentadores y no solamente orientan a saber que la A-PPG portátil es recomendable en la detección de la EAOP en las extremidades inferiores de pacientes con diabetes mellitus utilizando el IDB como el marcador de la enfermedad, sino que también valdría la pena continuar con otra fase (de reto o intermedia) en la validación con enfoque particularmente en pacientes con diabetes mellitus en estadio Fontaine I y II con un control pareado, con la intención de precisar más su capacidad de diagnóstico ambulatorio en las etapas no críticas de la EAOP en esta población, que frecuentemente son desapercibidas en el primer nivel de atención médica. Si bien la especificidad de la A-PPG portátil no mostró ser despreciable, esta es menor que la sensibilidad y por lo tanto, es considerable que este instrumento fotopletismográfico debe tener un enfoque de prueba clínica primordialmente de detección (“screening”) o diagnóstico ambulatorio para una pertinente intervención y derivación terapéutica de los pacientes con diabetes mellitus portadores de EAOP desde el primer nivel de atención médica, por lo que, la consecuencia de tener más casos falsos positivos no es relevante y comparable a una situación en la que hubiese habido más casos falsos negativos, dado que la EAOP en los pacientes con diabetes mellitus contribuye directamente como causa de amputación mayor de la extremidad inferior.

Además, los resultados permitieron establecer para la A-PPG portátil, el mejor punto de corte del IDB (0.75), y calcular un área bajo la curva (AUC=0.96) que refleja que este instrumento fotopletismográfico tiene una importante capacidad para discriminar entre las extremidades con EAOP y sin EAOP.

En relación a la **confiabilidad**, una vez realizado el análisis descriptivo propuesto por Altman y Bland, la media de las diferencias para el IDB entre las dos instrumentos fotopletismográficos fue solamente de -0.016 (IC95%= -0.045 a 0.014), lo que indica que existe muy poca diferencia sistemática o

sesgo entre los dos diferentes instrumentos y que entonces la A-PPG portátil mide lo que pretende en forma suficiente en relación al PPG portátil de registro gráfico en papel, dado que la media de las diferencias fue casi cercana al cero absoluto. Este escaso “sesgo” o error sistemático de la A-PPG portátil, evaluado por medio del método de Altman y Bland, es congruente con la buena capacidad diagnóstica (sensibilidad del 94% y especificidad del 87%) observada al transformar los valores de IDB de la PPG portátil de registro gráfico en papel (instrumento de “referencia”) en una variable nominal correspondiente a la presencia o ausencia de EAOP y al construir la curva ROC para la A-PPG portátil (instrumento de “prueba”). Sin embargo, no fue posible confirmar una buena confiabilidad de la A-PPG portátil con respecto al PPG portátil de registro gráfico en papel porque aunque tienden a medir lo mismo, la magnitud entre los límites de acuerdo de ± 0.268 es demasiado amplia de acuerdo al criterio clínico “a priori” establecido de ± 0.10 y se podría modificar el estatus del valor del IDB en la población explorada al intentar utilizar estas dos modalidades fotopleletismográficas en forma intercambiable. En otras palabras, el error aleatorio o “de medición” es considerable cuando se comparan los resultados de IDB de la A-PPG portátil en relación con los obtenidos con la PPG portátil de registro gráfico en papel, aclarando que aunque los intervalos de confianza (IC95%) del LSA (límite superior de acuerdo) y del LIA (límite inferior de acuerdo) no son muy amplios con rangos de 0.10 para ambos límites, es conjeturable que la imposibilidad de confirmar una buena confiabilidad, sea la consecuencia de un tamaño de muestra limitado para el análisis del acuerdo por medio del método de Altman y Bland. Pero también, podría ser el efecto de la variabilidad fisiológica hemodinámica de los individuos con diabetes mellitus sin EAOP, porque al observar el dispersigrama de la correlación y el gráfico de Altman y Bland es notable que la mayor amplitud de la dispersión de puntos en ambas ocurre en los valores de IDB por arriba de 0.70 para el dispersigrama y por arriba de la media $(PPG+APPG/2)$ del IDB correspondiente a 0.75 en el gráfico de Altman y Bland. De las 47 extremidades inferiores sin EAOP evaluadas en este estudio, 20 correspondieron a individuos muy jóvenes con una edad de 16 años o menos,

y un estudio reciente de Watanabe y colaboradores⁵² en el cual se describen los valores de ITB, IDB y registros de volumen de pulso en 474 primeros dedos del pie en 237 adultos jóvenes sanos de 20 a 25 años de edad (117 hombres y 120 mujeres), se observó que el IDB, obtenido sin pre-calentamiento de la extremidad inferior correspondiente, fue menor que 0.7 en 16% de los dedos de los hombres y en 19% de los dedos de las mujeres. Esto implica que en individuos jóvenes, existe la posibilidad de que un rango de resultados para el IDB estén por debajo del punto de corte de 0.75, considerado en el presente estudio de validación como positivo para la detección de EAOP. Por otra parte, en las extremidades inferiores de los individuos jóvenes con diabetes mellitus e inclusive en el resto de las extremidades inferiores sin EAOP de los pacientes con diabetes mellitus incluidos en este estudio, podría suceder una situación de medición similar pero en el sentido ascendente o en “escala hacia arriba”, es decir, es posible que por motivos inherentes precisamente al error de medición atribuible a la variabilidad biológica de la presión sistólica en el primer dedo del pie, una extremidad inferior sin EAOP registre un IDB muy superior a 0.75, lógicamente conservando el estatus diagnóstico de “no patológico”, pero con un IDB muy elevado o “disparado”. En general, un inadecuado calentamiento de la extremidad inferior genera presiones sistólicas disminuidas en el primer dedo del pie. Este estudio, no incluyó el pre-calentamiento de la extremidad inferior como técnica de estandarización para procurar minimizar esta variabilidad biológica hemodinámica³⁵ que habitualmente se practica en un ambiente o instalación controlada de un “laboratorio vascular”, la cual aparentemente podría no ser tan relevante en extremidades inferiores con EAOP como en aquellas sin EAOP, en las condiciones habituales de exploración física de un primer nivel de atención médica similares en las que se realizó este estudio.

La perspectiva de la A-PPG portátil con respecto a la nueva tecnología particularmente automatizada para la detección o diagnóstico ambulatorio de la EAOP en pacientes con diabetes mellitus es muy buena, pero la novedosa tecnología no llega al primer nivel de atención rápidamente, incluso podría nunca llegar y entonces es aquí donde la A-PPG portátil tiene

la oportunidad de ser una alternativa válida que sustituya cualquier estándar de referencia e incluso encontrarse al nivel de capacidad de la nueva tecnología automatizada.

La fotopleletismografía como una forma de exploración física vascular instrumentada, cuenta con diferentes modalidades y se encuentra en investigación constante para su potencial aplicación en la atención médica de primer nivel como prueba de detección de EAOP⁴⁸, incluso como parte de proyectos de “innovación” patrocinado por el Instituto Nacional de Investigación en Salud (“National Institute for Health Research”), en la Gran Bretaña⁴⁸, confirmando que su estudio de aplicación diagnóstica ambulatoria o de detección en la EAOP es un tema tan relevante como actual, de interés internacional.

Sin duda, existe una gran posibilidad exploratoria en investigación con respecto a la fotopleletismografía, y en particular la A-PPG portátil tiene un gran potencial porque prácticamente cumple con los requisitos de “portabilidad”, sencillez de uso clínico e incluso posiblemente menor costo que todas las modalidades ambulatorias de fotopleletismografía que podrían usarse en el primer nivel de atención médica para la detección de EAOP.

CONCLUSIÓN:

En esta investigación de validación exploratoria de una prueba de detección o de diagnóstico ambulatorio, fue posible estimar la capacidad diagnóstica y evaluar la confiabilidad de la A-PPG portátil como método exploratorio no invasivo de la EAOP en pacientes con diabetes mellitus, cuando se comparó con un método de PPG portátil de registro gráfico en papel.

En cuanto a la **validez diagnóstica**, es posible concluir que la A-PPG portátil mostró altos niveles de sensibilidad (94%, IC95%=80%-99%) y especificidad (87%, IC95%=74%-94%). También se observó que la A-PPG portátil presenta una importante capacidad para discriminar entre extremidades inferiores con EAOP y sin EAOP en pacientes con diabetes mellitus (AUC=0.96) con un punto de corte del IDB (Índice Dedo/Brazo) de 0.75. Por lo tanto, es concluyente que el A-PPG portátil es recomendable y tiene buena **capacidad para la detección o diagnóstico ambulatorio** de la EAOP en pacientes con diabetes mellitus.

Con respecto a **la confiabilidad**, la amplitud importante que muestran los límites de acuerdo al comparar ambos métodos fotopletismográficos podría ser consecuencia de un limitado tamaño de muestra para el análisis particular del acuerdo por medio del método de Altman y Bland, pero también puede ser el efecto de la variabilidad fisiológica hemodinámica de los individuos con diabetes mellitus sin EAOP. Sin embargo, esto no imposibilita **la utilidad clínica** de la A-PPG portátil para la detección de la EAOP en pacientes con diabetes mellitus a nivel ambulatorio en el primer nivel de atención médica, porque su enfoque clínico corresponde al de una prueba sencilla que requiere un mínimo de entrenamiento para su utilización y podría incrementarse su confiabilidad con respecto a otro método pletismográfico establecido para obtener el IDB y también su desempeño como prueba de detección de EAOP en pacientes con diabetes mellitus, al añadir un calentamiento pre-prueba de la extremidad inferior, el cual se ha sugerido recientemente por Hoyer y colaboradores³⁵ como un requisito imperativo pero factible para fortalecer la reproducibilidad del IDB en

ambientes o instalaciones no controladas o “no-laboratoriales”, como lo son los espacios de la práctica clínica del primer nivel de atención médica.

Sin duda, el IDB como marcador clínico para obtener evidencia de la presencia de EAOP en los pacientes con diabetes mellitus tendrá un papel fundamental para la detección oportuna de esta complicación aunque será motivo de mayor investigación clínica y epidemiológica en los próximos años para aclarar y reforzar su relevancia diagnóstica y pronóstica.

Pero también no hay que soslayar que el IDB depende para su obtención de algún instrumento de evaluación clínica no invasivo, “accesible” preferentemente para su aplicación en el primer nivel de atención médica, inclusive el de la salud pública. La perspectiva de la A-PPG portátil con respecto a la nueva instrumentación particularmente automatizada para la obtención del IDB a nivel ambulatorio en pacientes con diabetes mellitus es muy buena, pero la novedosa tecnología no llega al primer nivel de atención médica rápidamente, incluso podría nunca llegar y entonces es aquí donde la A-PPG portátil tiene la oportunidad de ser una alternativa válida que sustituya cualquier estándar de referencia de “uso establecido”.

Si bien es posible suponer que la adopción de la nueva tecnología automatizada para la evaluación de la EAOP ocurrirá eventualmente cuando se conjunten su facilidad de uso, validez y lo que es más difícil, un costo y mantenimiento accesibles, este mismo paradigma es aplicable a un instrumento no tan novedoso como la A-PPG portátil, el cual no había sido **validado** comparativamente por medio del IDB y tampoco evaluado en su **confiabilidad** metodológicamente con un análisis descriptivo recomendado como el de Altman y Bland; y mucho menos considerada mercadológicamente ni sanitariamente en forma plena para su aplicación en la población con diabetes mellitus la cual en muchas ocasiones está económicamente desfavorecida y es beneficiaria de sistemas o infraestructuras de atención médica también con dificultades económicas y criterios presupuestales estrechos.

Para finalizar, es relevante comentar que cualquier tecnología o instrumento de evaluación clínica por muy innovador que pudiera ser desde el punto de vista del diseño y creación de ingeniería, mientras no se pruebe que sea válido en la práctica clínica o “médica” diaria, no es innovador para la “medicina”, además de que requiere ser “sencillo” para su uso masivo cuando se trata de abordar problemas de salud con dimensiones epidemiológicas o de salud pública y “accesible” económicamente.

La prevención, sigue siendo la mejor forma de evitar condiciones médicas complejas y costosas y brinda un mayor empoderamiento con respecto al autocuidado de la salud de la población que el promover desmedidamente alternativas terapéuticas, que es innegable tienen un valor muy puntual pero no único en el manejo por ejemplo de la EAOP en etapas avanzadas, pero que a la vez son muy costosas, no infalibles y finalmente no accesibles uniformemente a las poblaciones que más requieren de estas; y quizás creando, que es lo peor, un empoderamiento negativo o “desempoderamiento” en la salud pública.

BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Wild S et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-1053.
- (2) Meza R et al. Burden of type 2 diabetes in Mexico: past, current and future prevalence and incidence rates. *Prev Med* 2015; 81: 445-50.
- (3) Thiruvoipati T et al. Peripheral arterial occlusive disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J Diabetes* 2015; 6(7): 961-969.
- (4) Pande RL et al. Secondary prevention and mortality in peripheral arterial disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999-2004. *Circulation* 2011; 124: 17-23.
- (5) Kannel WB et al. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease. The Framingham Study. *Diabetes Care* 1979; 2: 120-126.
- (6) WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. Prevalence of small and large vessel disease in diabetic patients from 14 centers. *Diabetologia* 1985; 28(Suppl): 615-640.
- (7) Buitron-Granados LV et al. Prevalence of peripheral arterial disease and related risk factors in an urban Mexican population. *Angiology* 2004; 55(1): 43-51.
- (8) Fowkes FG et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral arterial disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013; 382: 1329-1340.
- (9) Setacci C et al. Diabetic Patients: epidemiology and global impact. *J Cardiovas Surg (Torino)* 2009; 50: 263-273.
- (10) Jude EB et al. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001; 24: 1433-1437.
- (11) American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 3333-3341.
- (12) Barquera S et al. Diabetes in Mexico: cost and management of diabetes and its complications and challenges for health policy. *Global Health* 2013; 9: 3.
- (13) Rhee SY et al. Peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J* 2015; 39: 283-290.

- (14) Orchard TJ, Strandness DE Jr: Assessment of peripheral vascular disease in diabetes. Report and recommendations of an international workshop sponsored by the American Heart Association and the American Diabetes Association 18–20 September 1992, New Orleans, Louisiana. *Diabetes Care* 1993; 16: 1199–1209.
- (15) Scanlon et al. Interrater and intrarater reliability of photoplethysmography for measuring toe blood pressure and toe-brachial index in people with diabetes mellitus. *Journal of Foot and Ankle Research* 2012; 5: 13.
- (16) Epidemiology, Natural History, Risk Factors. *J Vasc Surg* 2000; 31: Part 2, S-10.
- (17) Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guidelines Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1555-70.
- (18) Alahdab F et al. A systematic review for the screening for peripheral arterial disease in asymptomatic patients. *J Vasc Surg* 2015; 61(3 Suppl): 42S-53S.
- (19) Norgren L et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45 (Suppl S): S5-67.
- (20) Xu D et al. Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: a meta-analysis. *Can J Cardiol* 2013; 29: 492-8.
- (21) Nam SC et al. Factors affecting the validity of ankle-brachial index in the diagnosis of peripheral arterial obstructive disease. *Angiology* 2010; 61: 392-96.
- (22) Bonham, PA et al. Get the LEAD out: non-invasive assessment for lower extremity arterial disease using ankle-brachial index and toe-brachial index measurements. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2006; 33(1): 30-41.
- (23) Stoekenbroek RM et al. Hide and seek: does the toe-brachial index allow for earlier recognition of peripheral arterial disease in diabetic patients? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 49(2): 192-8.
- (24) Hoyer C et al. The toe-brachial index in the diagnosis of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2013; 58(1): 231-8.
- (25) Tehan P et al. Sensitivity and specificity of the toe-brachial index for detecting peripheral arterial disease: Initial findings. *J Ultrasound Med* 2015; 34(10): 1737-43.

- (26)Tehan PE et al. 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. *J Diabetes Complications* 2016; 30(1): 155-60.
- (27)Williams DT et al. An evaluation of efficacy of methods used in screening for lower-limb arterial disease in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2206-2210.
- (28)Marso SP et al. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 921-929.
- (29)Haigh K et al. Peripheral arterial disease –screening in general practice. *Aust Fam Physician* 2013; 42(6): 391-5.
- (30) Task force on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2851-906.
- (31)Verberk WJ et al. Automated oscillometric determination of the ankle-brachial index: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res* 2012; 35(9): 883-91.
- (32)Widmer LW et al. Reliability and repeatability of toe pressures measured with laser-doppler and portable and stationary photoplethysmography devices. *Annals of Vascular Surgery* 2011; 10: 11.
- (33)Blazek V et al. Digitale Photoplethysmographie (D-PPG) für die Beinvenendiagnostik. *Phlebol u Proktol* 1987; 18: 91-7.
- (34)Fronck et al. Toe pressure determination by audiophotoplethysmography. *J Vasc Surg* 1994; 20: 267-70.
- (35)Hoyer C et al. Randomised diagnostic accuracy study of a fully automated portable device for diagnosing peripheral arterial disease by measuring the toe-brachial index. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2013; 45(1): 57-64.
- (36)Alnaeb ME et al. Prospective assessment of lower-extremity peripheral arterial disease in diabetic patients using a novel automated optical device. *Angiology* 2007; 58(5): 579-85.
- (37)Alcocer Cañez JC. Outpatient Screening of Peripheral Vascular Disease in Diabetic Patients Using Toe Pressure Determination by Audiophotoplethysmography. Presentado en: “1998 CDC(“Centers for Disease Control and Prevention”) Diabetes Translation Conference: Balance, Support, and Prevention: Act Today for a Better Tomorrow”. Abril

27-30, 1998 Tampa, Florida. "Department of Health and Human Services". Memorias de la conferencia: 43-45.

(38) Hanley JA et al. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143(1): 29-36.

(39) Jones CM et al. Guidelines for diagnostic tests and diagnostic accuracy in surgical research. *J Invest Surg* 2010; 23(1): 57-65.

(40) Altman DG, Bland JM. Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. *Statistician* 1983; 32: 307-317.

(41) Altman DG, Bland JM. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1(8476): 307-310.

(42) El Gammal S et al. Arterial audiophotoplethysmography: a simple and reliable method for measurement of digital blood pressure. *Phlebologie* 2003; 32: 68-75.

(43) Weledji EP, Fokam P. Treatment of the diabetic foot – to amputate or not? *BMC Surgery* 2014; 14: 83. <http://biomedcentral.com/1471-2482/14/83>.

(44) Feinstein AR. Clinimetrics, Yale University Press; 1987.

(45) Hulley SB, Cummings SR. Diseño de la Investigación Clínica. Un enfoque epidemiológico. Ediciones Doyma S.A. Obra original: "Designing Clinical Research. An Epidemiologic Approach", Ed. Williams & Wilkins; 1993. Capítulo 4: Planificación de las mediciones: precisión y exactitud. Páginas: 35-46.

(46) Jenicek M. Epidemiología. La lógica de la medicina moderna. Ed. Masson, S.A. Obra original: "Epidemiology: The Logic of Modern Medicine", Ed. EPIMED International de Montreal; 1996. Capítulo 4: 4.4 Diagnóstico cualitativo y su validez. Páginas: 93-105.

(47) Hanneman SK. Design, Analysis and Interpretation of Method-Comparison Studies *AACN Adv Crit Care* 2008; 19(2): 223-234.

(48) Wilkes S et al. Peripheral arterial disease: diagnostic challenges and how photoplethysmography may help. *British Journal of General Practice* 2015; 65: 323-324.

(49) Zhou Xh et al. Statistical Methods in Diagnostic Medicine. New York: John Wiley and Sons, Inc; 2nd Ed 2011. Capítulo 3: "Design of Diagnostic Accuracy Studies". Páginas: 57-72.

(50) Eng J. Sample size estimation: How many individuals should be studied? *Radiology* 2003; 227: 309-313.

(51)Hulley SB, Cummings SR. Diseño de la Investigación Clínica. Un enfoque epidemiológico. Ediciones Doyma S.A. Obra original: "Designing Clinical Research. An Epidemiologic Approach", Ed. Williams & Wilkins; 1993. Capítulo 9: Diseño de un nuevo estudio: III. Pruebas diagnósticas. Página: 103. Capítulo 13: Estimación del tamaño de la muestra y de la potencia. Páginas: 158-159.

(52)Watanabe Y. Ankle-Brachial Index, Toe-Brachial Index, and Pulse Volume Recording in Healthy Young Adults. Ann Vasc Dis 2015; 8(3):227-235.