

Complicaciones de la diabetes. Neuropatía diabética

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
I+CS Núm. 2007/06-3

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Ministerio de Ciencia e Innovación

A/E Agencia de Evaluación
T/S de Tecnologías Sanitarias



MINISTERIO
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD



Complicaciones de la diabetes. Neuropatía diabética

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
I+CS Núm. 2007/06-3

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Instituto
de Salud
Carlos III

Ministerio de Ciencia e Innovación

ALE Agencia de Evaluación
7IS de Tecnologías Sanitarias



MINISTERIO
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD



Plan de Calidad
para el Sistema Nacional
de Salud



Instituto Aragonés
de Ciencias de la Salud

Complicaciones de la Diabetes : neuropatía diabética / José Miguel Carrasco Gimeno, María José Vicente Edo, Juan Ignacio Martín Sánchez, Susana García Rodríguez, Irene Muñoz Guajardo, José María Mengual Gil. – Madrid : Ministerio de Ciencia e Innovación, 2010. 56 p. ; 24 cm. – (Informes, estudios e investigación) (Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. I+CS ; 2007/06-3)

NIPO: 477-10-077-9

1. Neuropatía diabética – diagnóstico

I. Carrasco Gimeno, José Miguel II. España. Ministerio de Ciencia e Innovación

Edición: 2010

Edita: Ministerio de Ciencia e Innovación

NIPO: 477-10-077-9

Depósito Legal: Z-4291-10

Imprime: Arpireleve

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e igualdad, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación y el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS)

Para citar este informe:

Carrasco Gimeno JM, Vicente Edo MJ, Martín Sánchez JI, García Rodríguez S, Muñoz Guajardo I, Mengual Gil JM. Complicaciones de la Diabetes. Neuropatía Diabética. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2010. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: I+CS N° 2007/06-3.



Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional.

Agradecimientos

Los autores de este informe quieren expresar su agradecimiento al Dr. Francisco Javier del Cañizo Gómez, Dr. Jerónimo Jurado Campos y Dr. Jesús Magdalena Belio por sus aportaciones en el proceso de revisión externa al que ha sido sometido el presente informe.

Índice

Agradecimientos	9
Índice	11
Siglas y Acrónimos	13
Resumen	15
Abstract	19
I. Introducción	23
I.1. Diabetes mellitus y neuropatía diabética	23
I.2. Método diagnóstico: monofilamento 5.07 de Semmens-Weinstein	27
I.3. Cribado	28
II. Justificación del informe	29
III. Objetivos	31
IV. Material y Métodos	33
IV.1. Fuentes de información	33
IV.2. Criterios de selección de estudios	33
IV.3. Selección de documentos	34
V. Resultados	37
VI. Discusión y conclusiones	41
VII. Anexos	43
VII.1. Estrategia de búsqueda	43
VII.2. Sistema de gradación de la evidencia de la ADA para las recomendaciones de práctica clínica	45
VII.3. Sistema de gradación de la evidencia y de las recomendaciones de la CDA para las recomendaciones de práctica clínica	46
VII.4. Niveles de evidencia y grados de recomendación según la AACE	48
VII.5. Sistema de gradación de la evidencia y de las recomendaciones utilizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Danesa en su informe sobre cribado, diagnóstico y tratamiento de la DM2	50
VIII. Bibliografía	53

Siglas y Acrónimos

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ADA	American Diabetes Association
AVAD	Años de Vida Ajustados por Discapacidad
CCAA	Comunidades Autónomas
CDA	Canadian Diabetes Association
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
DALY	Disability Adjusted Life Year
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness
DCEHTA	Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus Tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
GPC	Guía/s de Práctica Clínica
HTA	Health Technology Assesment
IBECS	Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud
IC	Intervalo de Confianza
IETS	Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
IME	Índice Médico Español
LILACS	Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud
NHSEED	Nacional Health Service Economic Evaluation Database
ND	Neuropatía Diabética
NDP	Neuropatía Distal Periférica
NSC	National Screening Committee
OMS	Organización Mundial de la Salud
WDAG	The Wisconsin Diabetes Advisory Group

Resumen

Título: Complicaciones de la diabetes. Neuropatía diabética.

Autores: José Miguel Carrasco Gimeno, María José Vicente Edo, Juan Ignacio Martín Sánchez, Susana García Rodríguez, Irene Muñoz Guajardo, José María Mengual Gil.

Antecedentes y justificación

La neuropatía diabética (ND) es una de las complicaciones microvasculares derivadas de la diabetes mellitus (DM) más comunes en el mundo occidental, y principal factor de riesgo para el desarrollo de úlceras de pie y amputaciones no traumáticas. Las consecuencias de la ND pueden suponer un importante impacto en la vida de los pacientes causando a menudo discapacidad y acortamiento de la vida.

Debido al hecho de que, sea asintomática en sus fases iniciales y sea irreversible, su evolución puede ser controlada mediante el control de los factores de riesgo, parece recomendable establecer programas de cribado que permitan la detección y tratamiento precoz de la misma.

Objetivos

Facilitar la toma de decisiones basadas en la evidencia para la creación de programas de cribado de ND, aportando información referida a cuándo debe realizarse el primer cribado, y con qué periodicidad deben repetirse las pruebas en personas diagnosticadas de DM, tanto tipo I (DM1) como tipo II (DM2), asumiendo el monofilamento 5.07 (10g) de Semmens-Weinstein como herramienta apropiada para la detección de neuropatía distal periférica (NDP).

Metodología

Se realizó una búsqueda de documentos publicados entre 2003 y 2010 en Medline (PubMed); Embase; Cochrane Library Plus; Cochrane Library; IME (Índice Médico Español); IBECS (Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud); LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud); en bases de datos del Centre for Reviews and Dissemination (CRD), que incluyen las bases de datos HTA (Health Technology Assessment) de informes de evaluación, DARE (Database of Abstracts of

Reviews of Effectiveness) de revisiones de efectividad y NHSEED (National Health Service Economic Evaluation Database) de evaluación económica; y en páginas web de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias nacionales e internacionales.

Adicionalmente se desarrolló una búsqueda específica para la recuperación de guías de práctica clínica (GPC) en buscadores especializados como Trip Database y Excelencia Clínica, así como directamente en las páginas web, catálogos, etc. de otras organizaciones que desarrollan y compilan GPC.

Se seleccionaron aquellos estudios y revisiones que aportaron información referida a la relación entre ND y evolución de la DM y/o el cribado de ND.

Resultados

Tras realizar una discriminación de los documentos identificados, se seleccionaron dos estudios, cuatro GPC y un informe de evaluación de tecnologías sanitarias (IETS) que podían aportar información relevante para alcanzar los objetivos de este trabajo.

Los dos estudios seleccionados aportan información sobre la relación existente entre ND y la evolución de la DM. Un trabajo muestra el incremento de la prevalencia de ND en función de los años de evolución de DM en 60 pacientes: en el grupo de personas con menos de 5 años de evolución de DM la prevalencia oscila entre el 7% y el 34%; entre las personas cuya duración de la diabetes está entre los 5 y los 10 años la prevalencia oscila entre un 24% y un 62%; y en el grupo compuesto por personas con más de 10 años de evolución de DM entre el 41% y el 72%.

El segundo estudio muestra como el 29% de los 175 sujetos libres de ND re-examinados tras una media de seguimiento de 4,1 años desarrollaron ND.

Las GPC y el IETS seleccionadas coinciden a la hora de recomendar un cribado anual de NDP observándose diferencias entre ellas en lo que respecta al momento en el que deben comenzarse dichos programas. Si bien es cierto que todas coinciden en que el cribado de ND debe comenzar en el momento del diagnóstico de DM2, una GPC y el IETS recomiendan comenzar en el mismo momento del diagnóstico de la DM1 y las otras tres GPC a los 5 años de su evolución.

Conclusiones

La búsqueda realizada muestra una falta de estudios observacionales que describan la aparición de ND a lo largo del tiempo en relación con la evolu-

ción de la DM, siendo la evidencia disponible al respecto basada en estudios transversales. En cualquier caso, para pacientes con DM1 las GPC/IETS recomiendan mayoritariamente comenzar el cribado a los 5 años del diagnóstico de la enfermedad o, minoritariamente, en el mismo momento del diagnóstico. Para pacientes con DM2 todas las GPC recomiendan comenzar en el mismo momento del diagnóstico, justificado por los posibles periodos ocultos de hiperglucemia previos al diagnóstico de DM. Independientemente del tipo de DM, todos los documentos identificados recomiendan una periodicidad anual de realización del cribado de ND.

Palabras clave

Diabetes mellitus, neuropatía diabética, neuropatía distal periférica, cribado.

Abstract

Title: Complications of diabetes. Diabetic Neuropathy.

Authors: José Miguel Carrasco Gimeno, María José Vicente Edo, Juan Ignacio Martín Sánchez, Susana García Rodríguez, Irene Muñoz Guajardo, José María Mengual Gil.

Background and justification

The diabetic neuropathy (DN) is one of the microvascular complications derived from diabetes mellitus (DM) more common in the Western world and primary risk factor for the development of foot ulcers and non-traumatic amputations. The consequences of the DN can suppose a significant impact in the life of the patients causing often disability and shortening their life.

Because of the fact that it is asymptomatic in its first phases and, despite of being irreversible, its evolution can be controlled via the control of the risk factors, and it seems recommendable to establish screening programmes that can allow detection and early treatment.

Objectives

Facilitate the decision making based on the evidence for the creation of screening programmes of DN, providing information about, when the first screening should be carried out and, with what frequency should be repeated in people diagnosed with DM, whether type I (DM1) or type II (DM2), assuming the Semmes-Weinstein monofilament 5,07 (10g) as a proper tool for detecting diabetic peripheral neuropathy (DPN).

Methodology

A search of published articles between 2003 and 2010 was carried out in the databases such as Medline (PubMed), Embase, Cochrane Library Plus, Cochrane Library, IME (Índice Médico Español), IBECS (Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud), and LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud). It was also search in databases of the Centres for Reviews and Dissemination (CRD), that include HTA (Health Technology Assessment), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness) about reviews of effectiveness and NHSEED (National

Health Service Economic Evaluation Database) about economic evaluation; and the national and international websites of the Agencies for the Health Technology Assessment.

Additionally, a specific search took place to find clinical practice guidelines (CPG) in specialised search engines as Trip Database and Clinical Excellence, as well as directly in websites, catalogs and so on from other organisations that develop and compile CPG.

Those studies and reviews that provided information regarding the relation between DN, the evolution of the DM and/or the screening for DN were selected.

Results

After carrying out a discrimination of identified documents, two studies, four CPG and a health technology assessment report that could provide relevant information to reach the objectives of this work were selected.

The two selected studies add information on the existing relationship between DN and the evolution of the DM. A study shows the increase of the prevalence of DN according to the years evolution of DM in 60 patients. In the group of people with less than 5 years of evolution of DM the prevalence fluctuates between 7% and 34%; among people whose duration of the diabetes is between the 5 and 10 years, it fluctuates between 24% and 62%; and in the group of people with more than 10 years of evolution of DM, it is between 41% and 72%.

The second study shows that 29% out of the 175 individuals with no DN, re-examined after an average of follow-up of 4.1 years developed DN.

The CPG coincides with the health technology assessment report recommending annual screening programmes for DPN. However, some differences can be observed between them regarding the moment in which these programmes should begin. Although it is fair to say that all coincide in which the screening for DN should begin at the time of the diagnosis of DM2, one CPG and the technical appraisal report recommend to begin it at the same moment of the diagnosis of the DM1 and the rest three CPG after 5 years of evolution of the DM.

Conclusions

The literature search shows the lack of observational studies that describe the appearance of DN over time in connection with the evolution of the DM, being the available evidence based only on transversal studies. In any

case, for patients with DM1 the CPG/health technology assessment report recommend mainly to begin the screening after 5 years of the diagnosis of the illness or, in minority, at the same moment of the diagnosis. For patients with DM2 all the CPG recommend to begin the screening at the same moment of the diagnosis justifying it by the possible hidden periods of hyperglycaemia previous to the diagnosis of DM. Regardless of the type of the DM, all the identified documents recommend the frequency to perform the screening for DN should be annually.

Key words

Diabetes mellitus, diabetic neuropathy, distal peripheral neuropathy, screening.

I. Introducción

I.1. Diabetes mellitus y neuropatía diabética

El término diabetes mellitus (DM) engloba las alteraciones metabólicas de múltiples etiologías caracterizadas por hiperglucemia crónica y trastornos en el metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas, resultados de defectos en la secreción de insulina, en su acción o en ambas¹.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se reconocen tres tipos de DM: diabetes de tipo 1 (DM1), caracterizada por la ausencia de síntesis de insulina; diabetes de tipo 2 (DM2), caracterizada por una utilización ineficaz de la insulina; y diabetes gestacional, caracterizada por ser un estado hiperglucémico que aparece o se detecta por vez primera durante el embarazo².

La DM es una enfermedad con elevada morbilidad y una importante causa de mortalidad prematura, pudiendo originar múltiples complicaciones macrovasculares, como cardiopatía isquémica, enfermedades cerebro vasculares o enfermedades vasculares periféricas¹, y microvasculares en la retina (retinopatía), los riñones (nefropatía) y las extremidades inferiores (neuropatía)³, siendo la primera causa de inclusión en programas de diálisis o trasplante de riñón, de ceguera en adultos, y la primera causa de amputaciones no traumáticas de miembros inferiores. La magnitud de estas complicaciones se incrementa con la edad y varía en función del tiempo de evolución de la enfermedad, siendo determinada principalmente por el grado de control glucémico, en el caso de las microvasculares⁴, y de otros factores de riesgo (tabaquismo, obesidad, hipertensión y dislipemia) en el caso de las macrovasculares^{4,5}. El hecho de que las complicaciones microvasculares sean irreversibles pero prevenibles, y su evolución susceptible de ser controlada mediante el control de los factores de riesgo modificables, parece recomendar la valoración de posibles programas de cribado que ayuden a mitigar sus consecuencias. A este respecto, y en la misma línea que el trabajo desarrollado en este informe, existen documentos técnicos que aportan información orientada a facilitar la puesta en marcha de programas de cribado de otras complicaciones microvasculares como la retinopatía y la nefropatía diabética^{6,7}.

Por todo ello, la DM debe considerarse como una enfermedad crónica de alta prevalencia, con un alto coste social y un gran impacto sanitario, que requiere continuos cuidados y educación sanitaria, tanto para prevenir complicaciones agudas como para reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo^{5,8-11}. Si hablamos en términos de carga de la enfermedad, se utiliza con

frecuencia esta denominación para expresar las diferentes dimensiones de los daños infligidos por una enfermedad en la sociedad, además del indicador de mortalidad se encontraría un indicador que sintetiza los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD; en inglés, DALY, disability adjusted life year), que es una combinación de la mortalidad prematura y de los años de vida ajustados por discapacidad¹². Según la OMS, en su documento *La carga de la enfermedad a nivel mundial*¹³, la DM se encuentra situada en el puesto 19 del ranking de AVADs con 19,7 millones de AVADs, lo que representa el 1,3% del total de los mismos. Proyecciones realizadas al año 2030, encuentran una tendencia ascendente que posiciona a la DM en el décimo puesto, lo que supondría un 2,3% del total de AVADs. La DM es la octava causa de AVADs en los países industrializados (3,6 millones, 3% del total) y la sexta causa en la región de América de la OMS (4,1 millones, 2,9%).

Según estimaciones recientes de la OMS, en el año 2000 había 171 millones de personas en el mundo con DM y se prevé que este número se incremente hasta los 366 millones de personas en el año 2030¹. En España, la prevalencia estimada de DM se encuentra en torno al 6,5% en la población de entre 30 y 65 años (oscilando entre un 6% y un 12%, según diversos estudios, poblaciones y métodos diagnósticos). La prevalencia de DM1 se sitúa entre un 0,2% y un 0,3%, representando entre un 10% y un 15% del total de personas con DM. La incidencia anual por 100.000 habitantes oscila entre 9,5 y 16,0 en menores de 14 años y en un 9,9 entre los 15 y los 29 años. Con respecto a la incidencia de DM2 en la población española, oscila entre 8,1 y 10,8 nuevos casos por 1.000 habitantes-año⁵.

La ND es una de las complicaciones microvasculares derivadas de la diabetes más común en el mundo occidental³, es un proceso anatómicamente difuso que afecta a las fibras sensoriales y autonómicas con diversas manifestaciones clínicas¹⁴. Su prevalencia es difícil de determinar con precisión puesto que existen diferentes subtipos y además, los datos al respecto varían en función de los métodos de diagnóstico utilizados¹⁵, no observándose en cualquier caso, diferencias entre la prevalencia de ND en hombres y mujeres^{16,17}. Los factores de riesgo para su aparición son la duración de la diabetes, la edad y el grado de control glucémico¹⁸. En algunos tramos de edad y en función del tiempo de evolución de la enfermedad, alrededor del 40% de los diabéticos presentan algún tipo de alteración neuropática¹⁹. Su diagnóstico y definición se realiza a través de la identificación de signos físicos, signos y medidas objetivas o test diagnósticos^{14,20}. Las consecuencias de la ND pueden suponer un importante impacto en la vida de los pacientes causando a menudo discapacidad y acortamiento de la vida^{9,10}.

Existen numerosas clasificaciones de los subtipos de ND, estando muchas de ellas basadas en la presentación clínica de los factores causantes de la misma y presentando variaciones. Entre las formas clínicas más frecuentes de ND se encuentran:

Neuropatía diabética autónoma

De inicio insidioso, frecuentemente desapercibida al principio, puede afectar a múltiples órganos y se diagnostica por exclusión. Generalmente aparece en diabéticos de larga evolución y que, además, suelen presentar retinopatía, nefropatía y/o polineuropatía diabética. La afectación gastrointestinal dará lugar a sintomatología a nivel gástrico, de intestino delgado, de intestino grueso y de recto-ano. La sintomatología genitourinaria se caracteriza por vejiga neurógena, eyaculación retrógrada y disfunción eréctil. La neuropatía autonómica, además, está fuertemente asociada con las enfermedades cardiovasculares en personas con diabetes²¹⁻²³.

Neuropatía distal periférica (NDP)

Es una complicación tardía de la diabetes y la más frecuente, al menos un 45% de las ND suele ser distal y simétrica, siendo su instauración lenta y progresiva^{24,25}. Se manifiesta por entumecimiento, parestesias, dolor en los pies y manos, alodinia, sensación de quemazón, sensación de hormigueo, insensibilidad, pérdida de sensación de temperatura y debilidad muscular^{24,26}. Afecta predominantemente a extremidades inferiores (pie y tobillo) y, con menos frecuencia, a las superiores. La participación de grandes neuronas puede conducir a una pérdida de la sensibilidad vibratoria, la ausencia o reducción de los reflejos tendinosos profundos y la lentitud en la conducción nerviosa. Esta vulnerabilidad aumenta el riesgo de úlceras en los pies, infección, y deformidades músculo-esqueléticas, convirtiéndose la NDP en el principal factor de riesgo para el desarrollo de pie diabético y, por tanto, posibles amputaciones de extremidades inferiores²⁷⁻³⁰.

Un adecuado control glucémico, junto con un rápido reconocimiento y una adecuada atención podrían retardar la aparición o ralentizar la progresión de la NDP, lo que justifica la relevancia de identificar pacientes con NDP ya que proporciona la oportunidad de reducir la aparición de complicaciones y su impacto¹⁵. El hecho de que la NDP sea asintomática en sus primeras fases acarrea un posible problema de infradiagnóstico y la aparición de complicaciones inesperadas.

Según Cabezas-Cerrato *et al.* la prevalencia de polineuropatía diabética en España es del 23%, siendo menor del 5% entre personas con edades comprendidas entre los 15 y 19 años, alcanzando casi el 30% en personas entre los 70 y los 74 años. Esta complicación es más prevalente en pacientes no insulino dependientes que entre los pacientes con DM1, 24,1% frente a 12,9%, respectivamente. El riesgo de aparición de úlceras o sufrir una amputación en los pies, en población española, es 3 veces mayor entre pacientes diabéticos con polineuropatía que pacientes diabéticos sin esta complicación¹⁹.

Para conocer la magnitud del problema en España se ha realizado una estimación del número de pacientes diabéticos (DM1 y DM2) y del número de pacientes que presentan ND para el total de España y por Comunidades Autónomas (CCAA). Para realizar estas estimaciones se han utilizado los datos poblacionales por CCAA de la *Encuesta Nacional de Salud 2006* del Instituto Nacional de Estadística³¹. En la tabla 1, asumiendo que del total de diabéticos el 10% son DM1 y el 90% DM2, se ha estimado la población DM1 y DM2 que padece ND por CCAA, presumiendo una prevalencia del 13% en DM1 y del 24% en DM2¹⁹.

Tabla 1. Estimaciones de la población española diabética tipo 1 y tipo 2 con neuropatía diabética por Comunidad Autónoma^a

Comunidad Autónoma	Población Diabética	Diabetes Tipo 1		Diabetes Tipo 2	
		Población DM1 ^b	ND (13%) ^b	Población DM2 ^c	ND (24%) ^c
Andalucía	472.700	47.270	6.145	425.430	102.103
Aragón	58.100	5.810	755	52.290	12.550
Asturias (Principado de)	6.300	630	82	5.670	1.361
Balears (Illes)	46.200	4.620	601	41.580	9.979
Canarias	98.300	9.830	1.278	88.470	21.233
Cantabria	25.600	2.560	333	23.040	5.530
Castilla y León	148.100	14.810	1.925	133.290	31.990
Castilla-La Mancha	126.300	12.630	1.642	113.670	27.281
Cataluña	332.100	33.210	4.317	298.890	71.734
Comunitat Valenciana	261.700	26.170	3.402	235.530	56.527
Extremadura	79.000	7.900	1.027	71.100	17.064
Galicia	152.500	15.250	1.983	137.250	32.940
Madrid (Comunidad de)	222.600	22.260	2.894	200.340	48.082
Murcia (Región de)	71.400	7.140	928	64.260	15.422
Navarra (C. foral de)	28.800	2.880	374	25.920	6.221
País Vasco	98.100	9.810	1.275	88.290	21.190
Rioja (La)	11.000	1.100	143	9.900	2.376
Ceuta y Melilla	9.700	970	126	8.730	2.095
TOTAL	2.248.500	224.850	29.231	2.023.650	485.676

^a Estimación realizada a partir de los datos de la Encuesta Nacional de Salud del año 2006³¹.

^b Se asume una prevalencia del 10% de DM1 entre la población diabética y en ella una prevalencia de ND del 13%.

^c Se asume una prevalencia del 90% de DM2 entre la población diabética y en ella una prevalencia de ND del 24%.

I.2. Método diagnóstico: monofilamento 5.07 de Semmens-Weinstein

El test del monofilamento 5.07 de Semmens-Weinstein ha sido asociado a la detección de NDP desde su invención. Fue en 1960, cuando los psicólogos Florence Semmes y Sidney Weinstein, desarrollaron un monofilamento de nailon para medir la pérdida de sensibilidad en las manos de pacientes que habían sufrido daño cerebral³².

Actualmente, mediante el test del monofilamento 5.07 de Semmens-Weinstein se evalúa la sensibilidad a la presión y táctil para detectar la pérdida de sensibilidad protectora por neuropatía³³. Se trata de un filamento de nailon que, unido a un mango, debe aplicarse perpendicularmente sobre la piel del paciente ejerciendo, al doblarse, una presión constante de 10g, siendo en este momento cuando debe evaluarse. Éste, no debe mantenerse apoyado sobre un mismo punto más de 1-2 segundos y la exploración se realiza en cuatro puntos plantares de cada pie: primer dedo (falange distal), base del primer, tercer y quinto metatarsiano. En caso de existir hiperqueratosis, el monofilamento se aplicará en la zona circundante a la misma, o bien se repetirá la exploración cuando se haya eliminado la callosidad. Por cada una de estas localizaciones se puntuará 1 ó 0, según el paciente sea o no sensible y la suma de valores nos dará el índice de sensibilidad al monofilamento (de 0 a 8). Se considerará un paciente sensible sólo cuando la puntuación obtenida sea 8/8.

Hay una gran variación en la literatura científica respecto al valor de diagnóstico del test del monofilamento 5.07 de Semmens-Weinstein debido al resultado de las diferentes metodologías utilizadas en su medición. Una revisión realizada por Feng *et al.* en 2009 presenta datos sobre sensibilidad, con un rango que oscila entre un 57% (IC95%: 44%-68%) y un 93% (IC95%: 77%-99%), y sobre especificidad, con un rango que oscila un 75% (IC95%: 64%-84%) y un 100% (IC95%: 63%-100%); en cuanto a valores predictivos, el valor predictivo positivo se encuentra entre un 84% (IC95%: 74%-90%) y un 100% (IC95%: 87%-100%), y el valor predictivo negativo entre un 36% (IC95%: 29%-43%) y un 94% (IC95%: 91%-96%)³².

A pesar del debate surgido debido a la variabilidad mostrada en términos de sensibilidad y especificidad, y la falta de consenso en cuanto a su uso y a la interpretación de los resultados³⁴, el monofilamento 5.07 de Semmens-Weinstein es considerado un método barato y rápido que constituye una prueba apta de cribado de la NDP con capacidad de predecir el riesgo de ulcera y amputación^{20,27,30,34-39}.

I.3. Cribado

La ND es una de las complicaciones más graves de la diabetes y, pese a presentar posibilidades de prevención, tiene gran magnitud porque se asocia con un importante incremento de la morbilidad y mortalidad prematura en pacientes con DM. El hecho de que la NDP sea asintomática en sus primeras fases, hace conveniente realizar un cribado como medida de prevención secundaria en pacientes diabéticos, que podría ser llevado a cabo por personal médico, personal de enfermería o fisioterapeutas, para evitar posteriores complicaciones asociadas¹⁵.

El segundo informe del National Screening Committee (NSC) del Reino Unido define cribado como: “Un servicio público de salud en el que se ofrece un test o se somete a una batería de preguntas a los miembros de una población definida, los cuales no necesariamente están afectados por la enfermedad (o sus complicaciones) o no perciben estar en situación de riesgo; con el fin de identificar a aquellos individuos a los que el uso de tests o de tratamientos adicionales es más probable que los beneficie que el que los perjudique, reduciendo de este modo el riesgo de una enfermedad o de sus complicaciones⁴⁰.”

El NSC considera dos medidas que deben ser conocidas por cada uno de los implicados en el cribado (tanto profesionales asistenciales como sujetos de la población):

Asegurar que el cribado es ofertado y que los sujetos a los que se les ofrece son ayudados para la toma de una decisión informada.

Asegurar que el cribado sea entendido para aquello para lo que ha sido diseñado (un programa para la reducción del riesgo de enfermedad) y no como una garantía de diagnóstico y de curación.

La finalidad del cribado es clasificar a las personas aparentemente sanas (en este caso con respecto a ND, que no a diabetes) en dos grupos: los que probablemente están enfermos (sospechosos o positivos) y los que no (probablemente sanos o negativos). Debe remarcar que la prueba de cribado no es una prueba diagnóstica en sí misma, sino que suele asociarse a pruebas posteriores o exámenes diagnósticos más completos para demostrar que padecen la enfermedad.

II. Justificación del informe

La NDP es el primer factor de riesgo para el desarrollo del pie diabético y, por tanto, úlceras de pie, precursoras de posibles amputaciones de extremidades inferiores²⁷⁻³⁰. El hecho de que la NDP sea asintomática en sus primeras fases, progresiva e irreversible, conlleva un incremento de la incidencia de úlceras y amputaciones a medida que se incrementa el desarrollo de la enfermedad⁴¹. Por tanto, entre otras, una buena estrategia para prevenir úlceras de pie y amputaciones es diagnosticar y establecer el grado de NDP de forma correcta y tan pronto como sea posible con el objetivo de controlar aquellos factores de riesgo modificables^{42,43}. Existe evidencia en la literatura científica sobre los beneficios de programas de cribado aplicados a problemas de pie diabético, poniéndose de manifiesto la reducción del número de amputaciones y de los periodos de hospitalización⁴⁴.

El cribado para la detección precoz de ND se justifica por 3 razones:

- La magnitud y trascendencia clínica, epidemiológica y económica de la ND.
- La incertidumbre y variabilidad de la práctica preventiva.
- La posibilidad de intervenir preventivamente y el beneficio potencial de control glucémico y del tratamiento en pacientes con ND.

El cribado ha sido identificado como una estrategia efectiva de prevención en neuropatía²⁷.

III. Objetivos

El objetivo del presente informe es facilitar la toma de decisiones basadas en la evidencia para la creación de programas de cribado de NDP, aportando información referida a cuándo debe realizarse el primer cribado y con qué periodicidad deben repetirse las pruebas en personas diagnosticadas de DM, tanto de tipo I como de tipo II, asumiendo el monofilamento 5.07 de Semmes-Weinstein (10g) como herramienta apropiada para la detección NDP.

Las preguntas a las que pretende responder este informe son las siguientes:

- En personas con diagnóstico de diabetes tipo I ¿cuándo debe comenzar el cribado con el monofilamento 5.07 de Semmes-Weinstein (10g) para detectar la NDP?
- En personas con diagnóstico de diabetes tipo II ¿cuándo debe comenzar el cribado con el monofilamento 5.07 de Semmes-Weinstein (10g) para detectar la NDP?
- En personas con diagnóstico de diabetes tipo I ¿cada cuánto debe realizarse el cribado con el monofilamento 5.07 de Semmes-Weinstein (10g) para detectar la NDP?
- En personas con diagnóstico de diabetes tipo II ¿cada cuánto debe realizarse el cribado con el monofilamento 5.07 de Semmes-Weinstein (10g) para detectar la NDP?

IV. Material y Métodos

IV.1. Fuentes de información

Con el objetivo de recuperar la mejor evidencia disponible se realizaron búsquedas sistemáticas de la literatura científica publicada entre los años 2003 y 2010 en las siguientes bases de datos y recursos especializados:

- Medline (Pubmed)
- Embase
- Cochrane Library Plus
- Cochrane Library
- Bases de datos del Centre for Reviews an Dissemination (CRD), que incluyen la bases de datos HTA (Health Technology Assesment) de informes de evaluación, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness) de revisiones de efectividad y NHSEED (Nacional Health Service Economic Evaluation Database) de evaluación económica.
- Páginas web de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias nacionales e internacionales.
- IME (Índice Médico Español)
- IBECS (Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud)
- LILACs (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

Las estrategias de búsqueda utilizadas para las diferentes bases de datos, siempre que fue posible, combinaron términos en lenguaje controlado y en texto libre, con el objetivo de maximizar la exhaustividad/sensibilidad y precisión en la recuperación de la literatura relevante. Se pueden consultar de forma detallada en el anexo VII.1 del presente informe.

Se desarrolló una búsqueda específica para la recuperación de guías de práctica clínica en buscadores especializados como Trip Database y Exce-lencia Clínica, así como directamente en las páginas web, catálogos, etc. de otras organizaciones que desarrollan y compilan GPC.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda inversa en las referencias de los artículos incluidos en esta revisión.

IV.2. Criterios de selección de estudios

La selección de los estudios se realizó conforme a unos criterios establecidos previamente para poder responder a los objetivos de esta revisión:

- Respecto al diseño del estudio:
Criterios de inclusión: GPC, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios observacionales.
Criterios de exclusión: Estudios de un solo caso, revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, comentarios y comunicaciones a congresos.
- Respecto a la población de estudio:
Criterios de inclusión: personas con DM, tanto tipo I como tipo II.
- Respecto a la intervención:
Criterios de inclusión: métodos de cribado de NDP para pacientes con DM1 y DM2.
- Respecto a las variables resultado:
Criterios de inclusión: aparición y detección de NDP en función de la periodicidad del cribado y del tiempo de evolución de la DM.
- Respecto al idioma:
Criterios de inclusión: artículos publicados en castellano e inglés.

IV.3. Selección de documentos

Como resultado de la búsqueda realizada se identificaron 704 estudios. Tras realizar una discriminación de los mismos atendiendo a la información aportada en el título y el resumen (aquellos que no dispusieran de resumen se realizó la lectura completa del documento) en relación con las preguntas a responder por este informe, se seleccionaron 110 para su lectura completa. De todos ellos 108 fueron rechazados por centrarse en la evolución de la DM y tener como variable desenlace el pie diabético sin aportar datos que permitan estimar el momento de aparición de la ND; por tratarse de estudios experimentales con intervenciones que modifican la evolución de la DM y la aparición de la ND; o por tratarse de estudios sobre precisión diagnóstica sin información sobre el momento de aparición de la ND. Dos estudios fueron seleccionados por aportar datos relevantes para responder las preguntas planteadas (Tabla 2)^{29,45}.

Por otro lado, la búsqueda de GPC e IETS dio como resultado la identificación de 19 documentos (18 GPC y 1 IETS). Tras su lectura completa, y atendiendo a los criterios de inclusión y las preguntas planteadas, finalmente se consideró la inclusión de cuatro GPC^{11,14,46,47} y el IETS (Tabla 2)⁴⁸.

Tabla 2. Resumen de los documentos incluidos

Estudio ref	Tipo de documento	Población	Comentarios
Nather, 2008 ⁴⁵	Artículo original	DM1-DM2	Tan sólo recoge cuatro pacientes con DM1. Describe la prevalencia de ND en distintos periodos de evolución de la enfermedad (<5 años, 5-10 años, >10 años).
Perkins, 2010 ²⁹	Artículo original	DM1-DM2	Describe la aparición de ND en una cohorte de 175 sujetos tras una media de seguimiento de 4.1 años.
ADA, 2010 ¹¹	GPC	DM1- DM2	Actualizaciones de recomendaciones basadas en la evidencia mostrada en la siguiente publicación: Standards of Care for Diabetes (Technical Review). Diabetes Care 17:1514-1522, 1994. Recomendaciones no vinculadas de forma explícita con literatura científica que las justifique.
CDA, 2008 ⁴⁶	GPC	DM1-DM2	Recomendaciones vinculadas con literatura científica que las justifique.
WDAG, 2008 ¹⁴	GPC	DM1-DM2	Recomendaciones no vinculadas de forma explícita con literatura científica que las justifique.
AACE, 2007 ⁴⁷	GPC	DM1-DM2	Recomendaciones no vinculadas de forma explícita con literatura científica que las justifique.
DCEHTA, 2005 ⁴⁸	IETS	DM2	Recomendaciones vinculadas con literatura científica que las justifique.

V. Resultados

En un estudio publicado en 2008, en el que participaron 60 pacientes asiáticos con DM (56 con DM2, 4 con DM1) sin problemas de pie diabético, se categorizó a los sujetos en tres grupos en función de la duración de la enfermedad con el objetivo de explorar la prevalencia de neuropatía sensorial en diferentes momentos de duración de la enfermedad: menos de 5 años (n = 22; 37%), entre 5 y 10 años (n = 21; 35%) y más de 10 años (n = 17; 28%). Para detectar la presencia de neuropatía se utilizaron tres test: pin-prick, monofilamento y neurómetro. Tal y como muestra la tabla 3, independientemente de la capacidad de detección de la neuropatía de cada uno de los test resulta evidente el aumento de la prevalencia de neuropatía sensorial al incrementarse la duración de la diabetes. En el grupo de personas con menos de 5 años de evolución de DM, la prevalencia oscila entre el 7% (monofilamento) y el 34% (neurómetro 2000Hz, primer dedo del pie); entre las personas cuya duración de la diabetes está entre los 5 y los 10 años la prevalencia oscila entre un 24% (monofilamento) y un 62% (neurómetro 250Hz, tobillo); y en el grupo compuesto por personas con más de 10 años de evolución de DM oscila entre el 41% (monofilamento) y el 72% (neurómetro 250Hz, tobillo). Finalmente, los autores recomiendan comenzar con el cribado de neuropatía diabética sensorial tan pronto como sea diagnosticada la DM⁴⁵.

Tabla 3. Prevalencia (%) de NDP por años de evolución de DM en función de diferentes métodos diagnósticos

Duración de la diabetes	n	(%)	Pinprick	Mono-filamento	Neurómetro					
					Primer dedo del pie			Tobillo		
					2000Hz	250Hz	5Hz	2000Hz	250Hz	5Hz
< 5 años	22	(36,7)	15,9	6,8	34,1	33,3	26,2	21,1	18,9	11,1
5-10 años	21	(35,0)	42,9	23,8	52,5	59,5	61,0	53,3	62,1	41,9
> 10 años	17	(28,3)	61,8	41,2	64,3	70,0	63,0	65,5	72,4	63,3
TOTAL	60	(100,0)	38,3	22,5	48,6	52,6	48,2	44,3	42,3	43,2

Entre los años 2004 y 2007 Perkins *et al.* seleccionaron entre los sujetos que formaban parte de la cohorte de ND de Toronto (The Toronto Diabetic Neuropathy Cohort) a 197 pacientes con DM1 y DM2, sin neuropatía, reevaluándose a 175 de ellos (88%) con el objetivo de identificar casos incidentes.

tes de ND. Los participantes en el estudio fueron examinados, de media, 4,1 años después del examen basal. De los 175 sujetos re-examinados, 50 de ellos (29%) desarrollaron ND, no reconociéndose polineuropatías debidas a causas no diabéticas²⁹.

La Asociación Americana de la Diabetes, “American Diabetes Association” (ADA), en la última actualización del documento que elabora con recomendaciones para la atención médica de la diabetes, recomienda el cribado de polineuropatía distal simétrica para todos los pacientes en el mismo momento de ser diagnosticados de DM y, al menos anualmente a partir de ese momento, utilizando un test clínico simple, como el monofilamento (nivel de evidencia B, ver anexo VII.2)¹¹.

La Asociación Canadiense de Diabetes, “Canadian Diabetes Association” (CDA), en la GPC desarrollada sobre la prevención y manejo de la diabetes en Canadá⁴⁶, mantiene que mientras la neuropatía es poco frecuente en población DM1 dentro de los 5 años posteriores al comienzo de la enfermedad, en población DM2 puede encontrarse presente en el mismo momento del diagnóstico. La CDA recomienda que en población DM2 el cribado de neuropatía periférica comience en el momento mismo del diagnóstico de la DM y realizarse anualmente a partir de ese momento; en población DM1, recomienda que el cribado anual comience a los 5 años de duración de la diabetes postpuberal (Grado de recomendación D, nivel de evidencia consenso; ver anexo VII.3). En cuanto a los métodos para realizar el cribado, sostienen que el mismo puede realizarse de forma rápida y fiable mediante monofilamento 10g o diapasón 128-Hz (Grado de recomendación A, nivel de evidencia 1; ver anexo VII.3).

El Grupo Asesor sobre Diabetes de Wisconsin, “Wisconsin Diabetes Advisory Group”, elaboró en 1998 una guía sobre cuidados esenciales de la DM que ha actualizado periódicamente. La última actualización¹⁴ argumenta, sin presentar niveles de evidencia ni bibliografía vinculada a las recomendaciones, que la ND puede no ser evidente algunos años después del comienzo de la diabetes, especialmente en el caso de la DM1, pero que puede estar presente en el momento del diagnóstico de DM2. Por ello, dicho documento recomienda comenzar con el cribado de polineuropatía distal simétrica cinco años después del diagnóstico de DM1 y en el momento del diagnóstico de DM2, continuando con dicho cribado anualmente. El cribado debe comprender un examen anual completo del pie que incluya la utilización de monofilamento 10g, para valorar la discapacidad sensorial, y el diapasón 128-Hz, para valorar la percepción de vibraciones.

La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos, “American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)”, recomienda en su *Guía médica para el manejo de la Diabetes Mellitus en la práctica clínica*⁴⁷ la valoración de posible ND en el momento del diagnóstico de DM2 y a los 5 años de haber

sido diagnosticados los pacientes con DM1 (Grado A, ver anexo VII.4). La periodicidad de este cribado debe ser anual a partir de su comienzo. Además, recomienda la inspección de los pies de los pacientes en cada visita (Grado B, ver anexo VII.4) y una revisión anual completa de los pies (Grado B, ver anexo VII.4) evaluando su función sensorial mediante pinprick, temperatura y sensación de vibración utilizando diapasón, o presión mediante monofilamento.

El Centro Danés para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias, “Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment”, elaboró en 2005 un informe de cribado, diagnóstico y tratamiento para la DM2⁴⁸. En dicho informe se plantea que, puesto que todos los pacientes con diabetes tienen riesgo de desarrollar ND, señalando que la prevalencia en el momento del diagnóstico de DM es del 8% y tras 10 años de evolución oscila entre el 25% y el 40%, la práctica estándar es recomendar el cribado de toda la población diabética. En cuanto a la periodicidad del cribado, el informe pone de manifiesto que no existen estudios que identifiquen un programa de cribado óptimo ni que existan investigaciones que clarifiquen la periodicidad del cribado. En cualquier caso, existe consenso a favor del cribado anual (nivel de evidencia 5, ver anexo VII.5). Para llevar a cabo el cribado, el informe identifica el monofilamento, con una especificidad del 86% y una sensibilidad del 93%, como un método fácil y preciso para medir la pérdida de sensibilidad en los pies (nivel de evidencia 2b, ver anexo VII.5).

En la tabla 4 se presenta un resumen de las recomendaciones sobre cribado de NDP identificadas en las GPC e IETS seleccionadas para ser incluidas en este informe.

Tabla 4. Resumen recomendaciones sobre cribado de NDP en GPC e IETS

Estudio ref	Momento de inicio DM1	Momento de inicio DM2	Periodicidad	Recomendación de monofilamento 10 g como método de cribado
ADA, 2010 ¹¹	Diagnóstico de DM	Diagnóstico de DM	Al menos anualmente	Sí
CDA, 2008 ⁴⁶	A los 5 años de duración de la diabetes postpubertal	Diagnóstico de DM	Anualmente	Sí
WDAG, 2008 ¹⁴	Tras 5 años del diagnóstico	Diagnóstico de DM	Anualmente	Sí
AACE, 2007 ⁴⁷	Tras 5 años del diagnóstico	Diagnóstico de DM	Anualmente	Sí
DCEHTA, 2005 ⁴⁸	Diagnóstico de DM	Diagnóstico de DM	Anualmente	Sí

VI. Discusión y conclusiones

La búsqueda realizada muestra una elevada producción de literatura científica en los últimos años en relación con problemas microvasculares asociados a la DM. En el caso concreto de la NDP, es significativa la falta de estudios observacionales que describan su aparición a lo largo del tiempo en relación con la evolución de la DM, estando la evidencia disponible al respecto basada en estudios transversales²⁹. La mayor parte de los estudios identificados se centran en la fiabilidad de las técnicas diagnósticas. Esta falta de estudios con diseños apropiados para responder a las preguntas de este informe supone una limitación a la hora de alcanzar respuestas concluyentes basadas en una robusta evidencia científica. Esta situación se refleja en las GPC identificadas, estando la mayor parte de las recomendaciones referidas al cribado de NDP recogidas en las mismas basadas en niveles bajos de evidencia. Por otro lado, no se ha realizado un análisis de la calidad de las GPC identificadas, pudiendo ser esta cuestionable si tomásemos como referencia el instrumento AGREE (www.agreecollaboration.org).

Otro de los condicionantes a tener en cuenta a la hora de explorar la evidencia científica referida a la NDP es la estrecha relación existente entre la NDP y el pie diabético, observándose en la literatura científica cierto solapamiento a la hora de abordar cualquiera de dichos problemas. Este hecho, sumado a la escasez de estudios observacionales, ha conllevado inevitablemente el diseño de búsqueda bibliográfica muy sensible, y necesariamente, una numerosa selección de artículos para ser sometidos a lectura completa, con el fin de identificar correctamente aquellos que pudieran dar respuesta a las preguntas de este informe.

El hecho de que exista una amplia variabilidad en los datos relacionados con NDP tanto en el momento del diagnóstico de la DM como en diferentes momentos de su evolución, debido principalmente a la variedad de métodos diagnósticos y a las diferencias entre las poblaciones de estudio supone, como punto de partida, una falta importante de datos de referencia que permitan disponer de evidencia suficiente sobre esta complicación microvascular de la DM. La variabilidad debida a las diferencias entre las poblaciones de estudio, requiere especial atención, puesto que está suficientemente documentada la diferente prevalencia de DM y de morbilidades asociadas a distintos factores como, por ejemplo, la raza⁴⁹⁻⁵¹; debe señalarse a este respecto que el trabajo de Nather *et al.* incluido en esta revisión, está realizado sobre una muestra de pacientes asiáticos, lo que podría implicar una sobrestimación de los datos respecto a población caucásica.

Tanto los factores de riesgo de la NDP como su relación directa con el pie diabético están claramente identificados en la literatura científica^{21,27-30}.

Dada la irreversibilidad de la NDP, identificar su existencia en pacientes con DM puede contribuir a controlar en cierta medida los factores de riesgo asociados a complicaciones, así como a poner en marcha cuidados específicos, principalmente relacionados con el pie diabético y sus complicaciones. Debe tenerse en cuenta, además, que el carácter asintomático de las NDP en sus primeras fases incide notablemente en las diferencias existentes entre DM1 y DM2, puesto que en el momento del diagnóstico de DM2 suele ser habitual que hayan existido periodos ocultos de hiperglucemia (importante factor de riesgo para la aparición y evolución de la NDP)^{4,19}.

Por otro lado, la existencia de una herramienta fiable, rápida y de bajo coste como el monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07 (10g) puede permitir realizar cribados de NDP periódicos en las consultas de forma rutinaria de pacientes con DM^{20,27,30,34-39}. La evidencia disponible sobre la capacidad diagnóstica del monofilamento es ambigua y los rangos de especificidad y sensibilidad amplios³², por lo que pese a poder ser una herramienta apropiada para realizar el cribado, el diagnóstico de la NDP debe realizarse tras un cuidadoso examen clínico que incluya más de un test y, si fuera necesario en caso de duda, una prueba de conducción nerviosa que permita establecer un diagnóstico firme⁵².

La mayoría de las organizaciones e instituciones que trabajan en el ámbito de la diabetes coinciden en recomendar la realización del cribado para la NDP por sus beneficios en la prevención de su aparición y complicaciones.

En cuanto al momento de su comienzo y a la periodicidad del mismo, sin evidencia robusta que lo sustente, existe cierto acuerdo en diferenciar entre pacientes DM1 y pacientes DM2:

- Para pacientes DM1 las GPC/IETS recomiendan mayoritariamente comenzar el cribado a los 5 años del diagnóstico de la enfermedad o, minoritariamente, en el mismo momento del diagnóstico.
- Para pacientes DM2 todas las GPC recomiendan comenzar en el mismo momento del diagnóstico, justificado por los posibles periodos ocultos de hiperglucemia previos al diagnóstico de DM.
- Independientemente del tipo de DM, todos los documentos identificados recomiendan una periodicidad de realización del cribado de NDP anual.

VII. Anexos

VII.1. Estrategia de búsqueda

Medline (Pubmed)

```
#1 Search Screen*[tiab] OR early diagnos*[tiab] OR early detect*[tiab] OR
"Mass Screening"[Mesh] OR "Early Diagnosis"[Mesh]
#2 Search (Diabet*[tiab] AND (neuropat*[tiab] OR polyneuropat*[tiab] OR
mononeuropat*[tiab] OR feet[tiab] OR foot[tiab])) OR "Diabetic
Neuropathies"[Majr]
#3 Search (#1) AND (#2)
#4 Search (animals[mh] NOT (humans[mh] AND animals[mh]))
#5 Search #3 NOT #4
```

Embase

```
#1 diabet*:ab,ti AND (neuropat*:ab,ti OR polyneuropat*:ab,ti OR mononeuro-
pat*:ab,ti OR feet:ab,ti OR foot:ab,ti) OR 'diabetic foot'/exp/mj OR 'diabetic
neuropathy'/exp/mj
#2 screen*:ab,ti OR 'early diagnosis':ab,ti OR 'early diagnostic':ab,ti OR 'early
detection':ab,ti OR 'screening'/exp OR 'early diagnosis'/exp
#3 #1 AND #2
#4 [animals]/lim NOT ([humans]/lim AND [animals]/lim)
#5 #3 NOT #4
```

Cochrane Library Plus

```
#1 (DIABET* AND (NEUROPAT* OR POLYNEUROPAT* OR MONO-
NEUROPAT* OR FEET OR FOOT )):TA
#2 (SCREEN* OR EARLY DIAGNOS* OR EARLY DETECT*):TA
#3 #1 AND #2
#4 (DIABET* AND (NEUROPAT* OR POLINEUROPAT* OR MONO-
NEUROPAT* OR PIE*)):TA
#5 (DESPISTAJ* OR CRIBAD* OR (DIAGNOS* AND PRECOZ)):TA
#6 #4 AND #5
```

The Cochrane Library

#1 MeSH descriptor Early Diagnosis, this term only
#2 MeSH descriptor Mass Screening explode all trees
#3 Screen*:ti,ab,kw OR early diagnos*:ti,ab,kw OR early detect*:ti,ab,kw
#4 (#1 OR #2 OR #3)
#5 MeSH descriptor Diabetic Neuropathies explode all trees
#6 Diabet*:ti,ab,kw AND (neuropat*:ti,ab,kw OR polyneuropat*:ti,ab,kw OR mononeuropat*:ti,ab,kw OR feet:ti,ab,kw OR foot:ti,ab,kw)
#7 (#5 OR #6)
#8 (#4 AND #7)

CRD

#1 MeSH Mass Screening EXPLODE 1 2 3 4 5 6 7
#2 MeSH Early Diagnosis
#3 screen* OR (early NEAR diagnos*) OR (early NEAR detection)
#4 #1 OR #2 OR #3
#5 neuropat* OR polyneuropat* OR mononeuropat* OR feet OR foot
#6 diabet*
#7 #5 AND #6
#8 MeSH Diabetic Neuropathies EXPLODE 1 2
#9 #7 OR #8

IME

1. Parámetros: Título en español="neuropat* polineuropat* pie* mononeuropat*", Título en español="diabet*"
2. Parámetros: Título en español="cribad* despist* diagnos*"
3. Parámetros: (1 AND 2)

IBECS y LILACS

((("Neuropatías Diabéticas" OR "Pie Diabético") AND ((EX SP4.021.202.133.734\$) OR "Diagnóstico Precoz"))

Límite temporal: 2003-2010. Idiomas: inglés y castellano.

VII.2. Sistema de gradación de la evidencia de la ADA para las recomendaciones de práctica clínica¹¹

Nivel de evidencia	Descripción
A	<p>Clara evidencia procedente de ensayos realizados correctamente, generalizables, controlados y aleatorizados, con potencia suficiente, incluyendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia procedente de ensayos multicéntricos realizados correctamente. • Evidencia procedente de metaanálisis que en el análisis de los datos incluyen puntuaciones de calidad de los estudios. <p>Evidencia no experimental convincente, por ejemplo, la regla “todos o ninguno” desarrollada por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia (Centre for Evidence-Based Medicine) de Oxford.</p> <p>Evidencia sustentada en estudios controlados, aleatorizados, realizados correctamente y con potencia suficiente, incluyendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia procedente de estudios bien hechos por una o más instituciones. • Evidencia procedente de metaanálisis que en el análisis de los datos incluyen tasas de calidad.
B	<p>Evidencia apoyada en estudios de cohortes realizados correctamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia procedente de estudios prospectivos de cohortes o de registros realizados correctamente. • Evidencia procedente de metaanálisis de estudios de cohortes realizados correctamente. <p>Evidencia apoyada por estudios de casos y controles realizados correctamente.</p>
C	<p>Evidencia apoyada por estudios mal controlados o no controlados</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia procedente de ensayos clínicos aleatorizados con uno o más defectos metodológicos importantes o con tres o más defectos metodológicos menores que pueden invalidar los resultados. • Evidencia procedente de estudios observacionales con alta probabilidad de sesgo (como series de casos comparadas con controles históricos). • Evidencia procedente de series de casos o informes de casos incidentes. <p>Evidencia inconsistente en la que se apoyan las recomendaciones.</p>
E	<p>Consenso de expertos o experiencia clínica.</p>

VII. 3. Sistema de gradación de la evidencia y de las recomendaciones de la CDA para las recomendaciones de práctica clínica⁴⁶

Criterios para valorar los niveles de evidencia de los estudios publicados.	
Nivel	Criterio
Estudios de diagnóstico	
Nivel 1	<ul style="list-style-type: none"> a) Interpretación de resultados de pruebas independientes (sin conocimiento sobre los resultados del diagnóstico o estándar de referencia). b) Interpretación independiente del diagnóstico estándar (sin conocimiento del resultado de la prueba). c) Selección de personas sospechosas de padecer el trastorno (no confirmado). d) Descripción reproducible tanto de la prueba como del diagnóstico estándar. e) Al menos 50 pacientes con el trastorno y otros 50 sin él.
Nivel 2	Cumple 4 de los criterios del nivel 1.
Nivel 3	Cumple 3 de los criterios del nivel 1.
Nivel 4	Cumple 1 o 2 de los criterios del nivel 1.
Estudios de tratamiento y prevención	
Nivel 1A	<p>Revisión sistemática o meta-análisis de ECAs de alta calidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Exhaustiva búsqueda de la evidencia. b) Los autores evitan el sesgo de selección de artículos. c) Los autores evalúan la validez de cada uno de los artículos. d) Muestran conclusiones claras sustentadas en los datos y en un análisis apropiado. <p>O</p> <p>ECAs correctamente diseñados, con una potencia adecuada para responder a las preguntas planteadas por los investigadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a los grupos de tratamiento. b) El seguimiento se completó, al menos, en un 80%. c) Pacientes e investigadores fueron “cegados” al tratamiento*. d) Los pacientes fueron analizados en el grupo de tratamiento al que fueron asignados. e) El tamaño de la muestra fue lo suficientemente grande para detectar los resultados de interés.

Nivel 1B	Ensayos clínicos no aleatorizados o estudios de cohortes con resultados irrefutables.
Nivel 2	ECAs o revisiones sistemáticas que no alcancen el Nivel 1.
Nivel 3	Ensayos clínicos no aleatorizados o estudios de cohortes.
Nivel 4	Otros.
Estudios de pronóstico	
Nivel 1	<ul style="list-style-type: none"> a) Inicio de una cohorte de pacientes con la condición de interés, pero libres del resultado de interés. b) Criterios de inclusión y exclusión reproducibles. c) Seguimiento de al menos el 80% de los sujetos. d) Ajuste estadístico por posibles variables confusoras. e) Descripción reproducible de las medidas de resultado.
Nivel 2	Cumple el criterio a) del Nivel 1, más 3 de los otros 4 criterios.
Nivel 3	Cumple el criterio a) del Nivel 1, más 2 de los otros 4 criterios.
Nivel 4	Cumple el criterio a) del Nivel 1, más 1 de los otros 4 criterios.

*En aquellos casos en los que el cegamiento no fue posible o impracticable (por ej. terapia intensiva frente a terapia convencional con insulina), se consideró suficiente el cegado de los individuos que evaluaron y juzgaron los resultados del estudio.

Criterios para valorar los grados de recomendaciones para la práctica clínica.	
Grado	Criterio
Grado A	La mejor evidencia al respecto corresponde al Nivel 1.
Grado B	La mejor evidencia al respecto corresponde al Nivel 2.
Grado C	La mejor evidencia al respecto corresponde al Nivel 3.
Grado D	La mejor evidencia al respecto corresponde al Nivel 4 o Consenso.

VII.4. Niveles de evidencia y grados de recomendación según la AACE⁴⁷

Niveles de evidencia^a

Nivel de evidencia ^b	Diseño de estudio	Comentarios
1	Ensayos controlados aleatorizados Ensayos multicéntricos Gran metaanálisis con estimación de la calidad	Ensayos clínicos, bien realizados, controlados y en 1 o más centros médicos. Datos apoyados por una gran cantidad de ensayos clínicos con suficiente potencia y consistencia en el número de sujetos y de resultados. Hallazgos consistentes en la población para la que se realizan las recomendaciones – resultados generalizables. Datos no experimentales convincentes, obvia evidencia clínica, por ejemplo la regla “todos o ninguno”.
2	Ensayos controlados aleatorizados Estudios de cohorte prospectivo Metaanálisis de estudios de cohorte Estudios de caso control	Número de ensayos limitado, o pequeño número de sujetos. Estudios bien realizados. Hallazgos inconsistentes o resultados no representativos para la población diana.
3	Ensayos clínicos aleatorizados con fallos metodológicos Ensayos controlados no aleatorizados Estudios observacionales Estudios de casos o de serie de casos	Ensayos con 1 o más defectos metodológicos importantes o con 3 o más defectos metodológicos menores. Ensayos mal controlados o no controlados. Datos observacionales o retrospectivos. Datos conflictivos con un peso de la evidencia que es incapaz de proporcionar una recomendación final.
4	Consenso de expertos Opinión de expertos basada en la experiencia Conclusiones teóricas Afirmaciones no probadas Información de expertos basada en la experiencia	Datos no válidos para ser incluidos en niveles de evidencia 1, 2 o 3, necesitan de un panel de expertos para la síntesis de la literatura existente y el consenso.

^a Adaptado del protocolo para la producción estandarizada de GPC de la AACE.

^b Los niveles de evidencia de 1 al 3 indican consistencia científica; el nivel de evidencia 4 indica afirmaciones no probadas.

Grados de recomendación^a

Grado	Descripción
A	Evidencia homogénea de varios ensayos controlados y aleatorizados bien diseñados con suficiente poder estadístico. Evidencia homogénea de varios ensayos controlados de cohortes bien diseñados con suficiente poder estadístico. ≥ 1 publicación concluyente con categoría de nivel 1 demostrando que el beneficio es mayor que el riesgo.
B	Evidencia de al menos un ensayo clínico grande y bien diseñado, un estudio de cohortes y de caso control o metaanálisis. Ninguna publicación con nivel de evidencia 1, ≥ 1 publicación concluyente con un nivel de evidencia 2 demostrando que el beneficio es mayor que riesgo.
C	Evidencia basada en la experiencia clínica, en estudios descriptivos o en consenso u opiniones de expertos. Ninguna publicación con nivel de evidencia 1 o 2, ≥ 1 publicación concluyente con un nivel de evidencia 3 demostrando que el beneficio es mayor que el riesgo. No hay evidencia para concluir riesgo o beneficio demostrado.
D	Evidencia no graduada. Estudios no concluyentes con nivel de evidencia 1, 2 o 3 que muestren un beneficio mayor que el riesgo. Publicaciones con niveles de evidencia 1, 2 o 3 que demuestran que el riesgo es mayor que el beneficio.

^a Adaptado del protocolo para la producción estandarizada de GPC de la AACE.

VII.5. Sistema de gradación de la evidencia y de las recomendaciones utilizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Danesa en su informe sobre cribado, diagnóstico y tratamiento de la DM2⁴⁸

Grado de recomendación	Nivel de Evidencia*	Terapia/Prevención Etiología/Daño	Pronóstico	Diagnóstico	Análisis económico
A	1a	Revisiones Sistemáticas homogéneas de ECAs	Revisiones Sistemáticas homogéneas de inicio de estudios de cohortes; o una Guía de Práctica Clínica validada	Revisiones Sistemáticas homogéneas de nivel 1 de estudios de diagnóstico; o una Guía de Práctica Clínica validada	Revisiones Sistemáticas homogéneas de nivel 1 de estudios económicos
	1b	ECA con estrechos intervalos de confianza	Inicio de estudio de cohorte individual con un seguimiento \geq 80%	Comparación independiente cegada de un espectro de pacientes consecutivos, todos los cuales han sido sometidos al test diagnóstico y al estándar de referencia	Análisis (críticamente validado) comparando todos los resultados alternativos frente a medidas de coste apropiadas, e incluyendo un análisis de sensibilidad incorporando variaciones clínicamente sensibles en variables importantes
	1c	Todos o ninguno	Series de casos todos o ninguno	SpPins y SnNouts absolutos	Claramente como bueno o mejor, pero más barato. Claramente como malo o peor, pero más caro Claramente mejor o peor al mismo coste

(Continuación)

Grado de recomendación	Nivel de Evidencia*	Terapia/Prevención Etiología/Daño	Pronóstico	Diagnóstico	Análisis económico
B	2a	Revisiones sistemáticas homogéneas de estudios de cohortes	Revisiones sistemáticas homogéneas de estudios de cohortes retrospectivos o grupos control no tratados en ECAs	Revisiones sistemáticas homogéneas de nivel ≥ 2 de estudios de diagnóstico	Revisiones sistemáticas homogéneas de nivel ≥ 2 de estudios económicos
	2b	Estudio de cohorte individual, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados de baja calidad (ej. < 80% de seguimiento)	Estudio de cohorte retrospectivo o seguimiento de pacientes control no tratados en ECA; o una Guía de Práctica Clínica no validada	Comparación independiente cegada de un espectro de pacientes no consecutivos, o limitado a un estrecho espectro de estudios individuales (o ambos), todos los cuales han sido sometidos al test diagnóstico y al estándar de referencia; o un diagnóstico de GPC no validadas	Análisis comparando un número de resultados alternativos frente a medidas de coste apropiadas, e incluyendo análisis de sensibilidad incorporando variables clínicas sensibles en variables importantes
	2c	Resultados de investigación	Resultados de investigación		
	3a	Revisiones sistemáticas homogéneas de estudios caso-control			

(Continuación)

Grado de evidencia	Nivel de Evidencia*	Terapia/Prevención Etiología/Daño	Pronóstico	Diagnóstico	Análisis económico
B	3b	Estudio caso-control		Comparaciones independientes blindadas de espectro apropiado, pero que la referencia estándar no fuera aplicada a todos los pacientes del estudio	Análisis sin medidas exactas de coste, pero incluyendo análisis de sensibilidad incorporando variaciones clínicas sensibles en variables importantes
C	4	Series de casos (y estudios de cohortes y casos-control de baja calidad)	Series de casos (y estudios de cohortes de pronóstico de baja calidad)	Estándar de referencia no aplicados independientemente o cegamiento no aplicado	Análisis que no incluyan análisis de sensibilidad
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica expresa, o basados en fisiología, investigación básica o “primeros principios”	Opinión de expertos sin evaluación crítica expresa, o basados en fisiología, investigación básica o “primeros principios”	Opinión de expertos sin evaluación crítica expresa, o basados en fisiología, investigación básica o “primeros principios”	Opinión de expertos sin evaluación crítica expresa, o basada en teorías económicas

* Niveles de evidencia y grado de las recomendaciones del 18 de septiembre de 1998 elaborados por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (Evidence-Based Medicine in Oxford).

VIII. Bibliografía

- 1 Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization; 2006.
- 2 World Health Organization. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS, cop. 2009 [acceso 5 de marzo de 2009]. Diabetes. Disponible en: http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/es/.
- 3 Martín Muñoz M, Albarrán Juan M, Lumbreras Marín E. Revisión sobre el dolor neuropático en el síndrome del pie diabético. *An Medicin Interna*. 2004;21(9):450-5.
- 4 Klein R, Klein BE, Moss SE. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1996;124:90-6.
- 5 Ministerio de Salud y Consumo. Estrategia en diabetes del SNS. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
- 6 García-Rodríguez S, Carrasco Gimeno JM, Martín Sánchez JI, Mengual Gil JM. Complicaciones de la diabetes. Retinopatía diabética. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2009. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: I+CS N° 2007/06-1.
- 7 Giménez Júlvez T, García-Rodríguez S, Martín Sánchez JI, Mengual Gil JM. Complicaciones de la diabetes. Nefropatía diabética. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2009. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: I+CS N° 2007/06-2.
- 8 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2009. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 1:S13-61.
- 9 Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956-62.
- 10 Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. *Diabetologia*. 2000;43(8):957-73.
- 11 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2010. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1:S11-61.
- 12 Piedrola Gil G, editor. *Medicina preventiva y salud pública*. 11 ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2008.
- 13 World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization; 2008.
- 14 The Wisconsin Diabetes Advisory Group. Wisconsin essential diabetes mellitus care guidelines. Wisconsin: Department of Health Services; 2008.
- 15 Pinzur MS, Slovenkai MP, Trepman E, Shields NN. Guidelines for diabetic foot care: recommendations endorsed by the Diabetes Committee of the American Orthopaedic Foot and Ankle Society. *Foot Ankle Int*. 2005;26(1):113-9.
- 16 Harris M, Eastman R, Cowie C. Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. *Diabetes Care*. 1993;16(11):1446-52.

- 17 Jurado J, Ybarra J, Romeo JH, Pou JM. Clinical screening and diagnosis of diabetic polyneuropathy: the North Catalonia Diabetes Study. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(3):183-9.
- 18 Adriaensens H, Plaghki L, Mathieu C, Joffroy A, Vissers K. Critical review of oral drug treatments for diabetic neuropathic pain-clinical outcomes based on efficacy and safety data from placebo-controlled and direct comparative studies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21(3):231-40.
- 19 Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia.* 1998;41:1263-9.
- 20 Crawford F, Inkster M, Kleijnen J, Fahey T. Predicting foot ulcers in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *QJM.* 2007;100(2):65-86.
- 21 Programa de atención a la diabetes mellitus en atención primaria [Internet]. Granada: SAMFyC [actualizado 31 de mayo de 2010]. Complicaciones clínicas: neuropatía; [actualizado 18 de marzo 2010; acceso 5 de mayo de 2010]. Disponible en: http://www.grupodiabetessamfyc.cica.es/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=61&Itemid=102.
- 22 Wackers F, Young L, Inzucchi S, Chyun D, Davey J, Barrett E, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care.* 2004;27:1954-61.
- 23 Valensi P, Sachs R, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care.* 2010;24:339-43.
- 24 Prieto Veiga J, Manzano Recio F. Incidencias en la evolución de la diabetes y detección precoz de complicaciones crónicas. *Bol Pediatr.* 2002;42:296-306.
- 25 Dyck P, Kratz K, Karnes J, Litchy W, Klein R, Pach J, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology.* 1993;43(4):817-24.
- 26 Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008.
- 27 Bruce SG, Young TK. Prevalence and risk factors for neuropathy in a Canadian First Nation community. *Diabetes Care.* 2008;31(9):1837-41.
- 28 Koopman RJ, Mainous AG, III, Liszka HA, Colwell JA, Slate EH, Carnemolla MA, et al. Evidence of nephropathy and peripheral neuropathy in US adults with undiagnosed diabetes. *Ann Fam Med.* 2006;4(5):427-32.
- 29 Perkins BA, Orszag A, Ngo M, Ng E, Nwe P, Bril V. Prediction of incident diabetic neuropathy using the monofilament exam: a 4-year prospective study. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1549-54.
- 30 Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA.* 2005;293(2):217-28.
- 31 Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Madrid: INE, cop. 2008 [acceso 13 de marzo de 2008]. Encuesta nacional de Salud 2006. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p419&file=inebase&L=0>.
- 32 Feng Y, Schlosser FJ, Sumpio BE. The Semmes Weinstein monofilament examination as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy. *J Vasc Surg.* 2009;50(3):675-82.

- 33 Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchmer AW. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 1994;331(13):854-60.
- 34 Lee S, Kim H, Choi S, Park Y, Kim Y, Cho B. Clinical usefulness of the two-site Semmes-Weinstein monofilament test for detecting diabetic peripheral neuropathy. *J Korean Med Sci.* 2003;18(1):103-7.
- 35 Ahmed SR, Zuberi BF, Afsar S. Frequency of sensory neuropathy in foot of asymptomatic type2 diabetic patients using Semmes-Weinstein monofilament. *Pak J Med Sci.* 2009;25(3):349-52.
- 36 Kamei N, Yamane K, Nakanishi S, Yamashita Y, Tamura T, Ohshita K, et al. Effectiveness of Semmes-Weinstein monofilament examination for diabetic peripheral neuropathy screening. *J Diabetes Complications.* 2005;19(1):47-53.
- 37 Rahman M, Griffin SJ, Rathmann W, Wareham NJ. How should peripheral neuropathy be assessed in people with diabetes in primary care? A population-based comparison of four measures. *Diabet Med.* 2003;20(5):368-74.
- 38 Ulbrecht JS, Cavanagh PR, Caputo GM. Foot problems in diabetes: an overview. *Clin Infect Dis.* 2004;39 Suppl 2:S73-82.
- 39 Wolos J, Tarach JS, Nowicka-Tarach BM. Early diagnostics of diabetic neuropathy in general practice. *Diabetol Dosw Klin.* 2007;7(3):154-8.
- 40 Second report of the UK National Screening Committee. London: Department of Health; 2000.
- 41 Brown MJ, Bird SJ, Watling S, Kaleta H, Hayes L, Eckert S, et al. Natural progression of diabetic peripheral neuropathy in the Zenarestat study population. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1153-9.
- 42 Costa LA, Maraschin JF, Xavier de Castro JH, Gross JL, Friedman R. A simplified protocol to screen for distal polyneuropathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;73(3):292-7.
- 43 Wu SC, Driver VR, Wrobel JS, Armstrong DG. Foot ulcers in the diabetic patient, prevention and treatment. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(1):65-76.
- 44 Anichini R, Zecchini F, Cerretini I, Meucci G, Fusilli D, Alviggi L, et al. Improvement of diabetic foot care after the Implementation of the International Consensus on the Diabetic Foot (ICDF): results of a 5-year prospective study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;75(2):153-8.
- 45 Nather A, Neo SH, Chionh SB, Liew SCF, Sim EY, Chew JLL. Assessment of sensory neuropathy in diabetic patients without diabetic foot problems. *J Diabetes Complications.* 2008;22(2):126-31.
- 46 Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2008;32 Suppl 1:S1-201.
- 47 Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handelsman Y, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2007;13 Suppl 1:1-68.
- 48 Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment. Type 2 diabetes. Health technology assessment of screening, diagnosis and treatment. Copenhagen: Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment; 2005.

- 49 Maskarinec G, Grandinetti A, Matsuura G, Sharma S, Mau M, Henderson BE, et al. Diabetes prevalence and body mass index differ by ethnicity: the Multiethnic Cohort. *Ethn Dis.* 2009;19(1):49-55.
- 50 Chiu M, Austin PC, Manuel DG, Tu JV. Comparison of cardiovascular risk profiles among ethnic groups using population health surveys between 1996 and 2007. *CMAJ.* 2010;182(8):301-10.
- 51 Goday A. Diabetes y enfermedades cardiovasculares (II). Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55(6):657-70.
- 52 Dros J, Wewerinke A, Bindels PJ, van Weert HC. Accuracy of monofilament testing to diagnose peripheral neuropathy: a systematic review. *Ann Fam Med.* 2009;7(6):555-8.

ISBN 84-614-6062-6



9 788461 460625

P.V.P.: 10 €