

Elaboración de un modelo predictivo para la identificación de pacientes con **Neuropatía Diabética**

TESIS DOCTORAL



Autor:

Esther Chicharro Luna

Directores:

Dr. Domingo Orozco Beltrán

Dr. Francisco José Pomares Gómez

TESIS DOCTORAL

Mayo 2016

Esther Chicharro Luna

Elaboración de un modelo predictivo
para la identificación de pacientes
con neuropatía diabética

DIRECTORES:

Dr. Domingo Orozco Beltrán

Dr. Francisco José Pomares Gómez



D. JAVIER FERNANDEZ SÁNCHEZ, Director del Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo "Elaboración de un modelo predictivo para la identificación de pacientes con neuropatía diabética" presentado por Dña. Esther Chicharro Luna bajo la dirección del Dr. Domingo Orozco Beltrán y del Dr. Francisco José Pomares Gómez.

Lo que firmo en San Juan de Alicante a veinte de junio de dos mil dieciséis.

Prof. J. Fernández
Director
Dpto. Medicina Clínica



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante
Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450
c.electrónico: med.psiqui@umh.es

D. Domingo Orozco Beltrán y D. Francisco José Pomares Gómez, como Directores de Tesis Doctoral

CERTIFICAN:

Que el trabajo "Elaboración de un modelo predictivo para la identificación de pacientes con neuropatía diabética" realizado por Dña. Esther Chicharro Luna ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a veinte de junio de dos mil dieciséis.

Fdo. Dr. Domingo Orozco Beltrán
Director
Tesis Doctoral

Fdo. Dr. Francisco José Pomares Gómez
Director
Tesis Doctoral



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante
Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450
c.electrónico: med.psiqui@umh.es



Dedicado a mi padre, allí donde estés.

“Poca cama, poco plato y mucha suela de zapato”

AGRADECIMIENTOS

La realización de esta tesis ha supuesto un crecimiento para mí, tanto personal como profesional, por ello quiero agradecer muy sinceramente a todas las personas que me han acompañado en esta tarea o que han colaborado de alguna manera a su realización.

En primer lugar, mi eterno agradecimiento a mis directores, Domingo Orozco y Paco Pomares, por guiarme en este camino con paciencia y rigurosidad, por animarme en los momentos difíciles y por creer siempre en mí. Gracias de verdad. Sin vuestro apoyo no hubiera sido posible.

Gracias a José Antonio Quesada por su gran ayuda con la estadística. Tus explicaciones me han servido para entender un poco mejor el mundo del “chi cuadrado” y el “Odds Ratio”. Gracias por tu profesionalidad y tu paciencia, ha sido un placer conocerte.

Gracias a José María por su ayuda informática y por su creatividad.

A Michel, la persona con la que comparto mi vida, por su ayuda constante, por escucharme cada día, por acompañarme durante este largo camino, por darme impulso cuando lo necesitaba y por hacer las cosas siempre fáciles. Gracias por tu amor.

A mi pequeña Nora, que ha nacido durante todo este proceso, y que a pesar de las mil noches sin dormir, me ha dado fuerzas para seguir adelante con el proyecto. Perdona por haberte robado parte de nuestro tiempo, espero poder compensártelo. Te quiero.

A mi padre, aunque no estés aquí entre nosotros, se que estás mirándome por un agujerito, orgulloso de verme cada día. Gracias por todo lo que me has dado. Te quiero.

A mi madre, gracias por darme cariño, por tu constancia y tu esfuerzo, por enseñarme los valores y por ser la luchadora que eres, a pesar de las barreras. Admiro tu capacidad de sacrificio, tu fuerza. Gracias por darme la vida.

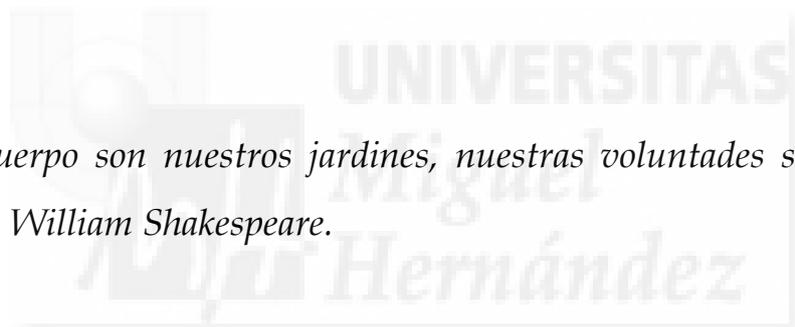
A Mari Paz, que me ha ayudado siempre de forma desinteresada, siempre dispuesta, siempre amable, siempre con una sonrisa.

A mis amigas Patricia, Ana Fe, Akiko y Mari Cruz, por esas tardes de confianzas, por esas largas charlas para resolver el mundo, por todas las vivencias que hemos tenido. Sois las mejores.

Me gustaría agradecer al Dr. Domínguez por prestarme los despachos del servicio de Endocrinología cada tarde y a Mariló por ayudarme a resolver todas las dudas técnicas.

A los pacientes, por su participación en el proyecto. Gracias.

*Nuestro cuerpo son nuestros jardines, nuestras voluntades son nuestros
jardineros. William Shakespeare.*



INDICE

INDICE	1
ABREVIATURAS	7
TABLAS	9
FIGURAS	13
1 INTRODUCCIÓN	15
1.1 DIABETES MELLITUS	17
1.1.1 Concepto de diabetes	17
1.1.2 Clasificación de la diabetes mellitus	17
1.1.2.1 Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1)	17
1.1.2.2 Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)	18
1.1.2.3 Diabetes gestacional (DG)	18
1.1.2.4 Otros tipos de diabetes	18
1.1.3 Factores de riesgo para el desarrollo de diabetes	19
1.1.3.1 Edad y sexo	19
1.1.3.2 Etnia	19
1.1.3.3 Susceptibilidad genética	19
1.1.3.4 Diabetes gestacional	19
1.1.3.5 Obesidad	19
1.1.3.6 Actividad física	20
1.1.3.7 Dieta	20
1.1.3.8 Contaminación	21
1.1.3.9 Tabaco	21
1.1.3.10 Fármacos	21
1.1.4 Criterios diagnósticos	21
1.1.5 Epidemiología	23
1.1.5.1 Prevalencia de DM mundial	23
1.1.5.2 Prevalencia de DM en Europa	25
1.1.5.3 Prevalencia de DM en España	26
1.1.5.4 Prevalencia DM en la Comunidad Valenciana	27
1.1.6 Complicaciones crónicas de la diabetes	28
1.1.6.1 Complicaciones microvasculares	28

1.1.6.1.1	Retinopatía	28
1.1.6.1.2	Nefropatía	29
1.1.6.1.3	Neuropatía	29
1.1.6.2	Complicaciones macrovasculares	29
1.1.7	Costes derivados de la diabetes	30
1.2	EL PIE DIABÉTICO	32
1.2.1	Recomendaciones del cuidado del pie	32
1.3	NEUROPATÍA DIABÉTICA	34
1.3.1	Definición	34
1.3.2	Factores asociados	34
1.3.3	Prevalencia	34
1.3.4	Fisiopatología	35
1.3.4.1	Factor metabólico	35
1.3.4.2	Factor vascular	37
1.3.4.3	Factor inmunológico	37
1.3.5	Otras causas de neuropatía	38
1.3.6	Tipos de Neuropatía	39
1.3.6.1	Neuropatía sensitivo-motora periférica bilateral simétrica distal crónica	39
1.3.6.1.1	Sensitiva	39
1.3.6.1.2	Motora	41
1.3.6.2	Neuropatía motora proximal de miembros inferiores	41
1.3.6.3	Neuropatía focal	41
1.3.6.4	Neuropatía sensitiva aguda dolorosa	42
1.3.6.5	Neuropatía autónoma	42
1.3.6.5.1	Cardiovascular	42
1.3.6.5.2	Gastrointestinal	43
1.3.6.5.3	Urinario	44
1.3.6.5.4	Genital	45
1.3.6.5.5	Sudomotor	45
1.3.7	Exploración de la neuropatía	45
1.3.7.1	Neuropatía sensitiva	46
1.3.7.1.1	Sensibilidad a la presión	46
1.3.7.1.2	Sensibilidad vibratoria	49
1.3.7.1.3	Sensibilidad dolorosa	49
1.3.7.1.4	Sensibilidad térmica	50
1.3.7.1.5	Sensibilidad táctil	50
1.3.7.2	Neuropatía motora	50
1.3.7.3	Neuropatía Autónoma	52

1.3.7.3.1	Sistema cardiovascular-----	52
1.3.7.3.2	Sistema sudomotor-----	53
1.4	CUESTIONARIOS PARA LA VALORACIÓN DE LA NEUROPATÍA-----	54
1.4.1	Neurological Symptom Score (NSS)-----	55
1.4.2	Diabetic Neuropathy Symptom Score (DNS)-----	55
1.4.3	Diabetic Neuropathy Examination (DNE)-----	56
1.4.4	Neuropathy Disability Score (NDS)-----	56
1.4.5	Neurological Disability Score-----	57
1.4.6	Neuropathy Total Symptom Score-6-----	57
1.4.7	Toronto Clinical Neuropathy Score-----	57
1.4.8	Douler Neuropathique en 4 Questions (DN4) y DN4- interview-----	58
1.4.9	Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)-----	59
1.4.10	The survey of Autonomic Symptoms (SAS)-----	59
1.4.11	Michigan Diabetic Neuropathy Score (MDNS)-----	60
1.4.12	Neuropathy Symptom Profile (NSP)-----	60
1.4.13	Total Neuropathy score (TNS)-----	60
1.4.14	Neuropathy impairment score in the lower limbs (NIS-LL)-----	61
2	JUSTIFICACIÓN-----	67
3	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO-----	71
4	MATERIAL Y MÉTODOS-----	75
4.1	DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO-----	77
4.2	CRITERIOS DE INCLUSIÓN-----	77
4.3	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN-----	77
4.4	TAMAÑO MUESTRAL-----	78
4.5	ASPECTOS ÉTICOS-----	78
4.6	MEDICIÓN DE VARIABLES-----	79
4.6.1	Variables sociodemográficas-----	79
4.6.2	Variables relacionadas con la diabetes-----	79
4.6.3	Variables relacionadas con el pie-----	80
4.7	VALORACIÓN DE LA NEUROPATÍA-----	81
4.7.1	Valoración de síntomas neuropáticos (cuestionario- Anexo 5)-----	81
4.7.2	Exploración de la neuropatía periférica-----	82
4.7.2.1	Afectación sensitiva-----	82
4.7.2.1.1	Sensibilidad a la presión-----	83

INDICE [4]

4.7.2.1.2	Sensibilidad vibratoria-----	84
4.7.2.1.3	Sensibilidad dolorosa-----	84
4.7.2.2	Afectación motora -----	85
4.7.2.2.1	Deformidades digitales -----	85
4.7.2.2.2	Posición del pie -----	86
4.7.2.2.3	Valoración de los reflejos tendinosos-----	91
4.7.3	Exploración de la neuropatía Autónoma-----	92
4.7.3.1	Aparato cardiovascular-----	92
4.7.3.1.1	Medición de la presión arterial-----	92
4.7.3.1.2	Valoración del electrocardiograma-----	93
4.7.3.2	Sistema sudomotor -----	96
4.8	CRONOGRAMA-----	97
4.9	ANÁLISIS ESTADÍSTICO-----	98
5	RESULTADOS-----	99
5.1	CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS-----	101
5.2	CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL PIE Y SUS CUIDADOS-----	108
5.3	PREVALENCIA DE LA NEUROPATÍA Y FACTORES ASOCIADOS.-----	114
5.3.1	Neuropatía global: prevalencia de una o más neuropatías.-----	114
5.3.2	Neuropatía periférica -----	118
5.3.2.1	Afectación sensitiva-----	118
5.3.2.2	Afectación motora -----	123
5.3.3	Neuropatía cardiovascular -----	130
5.4	AJUSTE DE MODELOS LOGÍSTICOS PARA EL ESTUDIO DE NEUROPATÍA-----	134
5.4.1	Neuropatía global -----	135
5.4.2	Neuropatía sensitiva-----	143
5.4.3	Neuropatía motora -----	149
5.4.4	Neuropatía cardiovascular -----	155
5.5	APLICACIÓN INFORMÁTICA (APP) PARA USO EN SMARTPHONE-----	162
6	DISCUSIÓN-----	163
7	CONCLUSIONES-----	179
8	BIBLIOGRAFÍA-----	183
9	ANEXOS-----	205
9.1	Anexo 1 Hoja de Información al paciente-----	207

9.2	Anexo 2 Consentimiento informado	211
9.3	Anexo 3 Aprobación Comité de Ética	213
9.4	Anexo 4 Formulario de recogida de datos	215
9.4.1	Anexo 1 Formulario recogida de datos 1	215
9.4.2	Anexo 1 Formulario recogida de datos 2	216
9.4.3	Anexo 1 Formulario recogida de datos 3	217
9.4.4	Anexo 1 Formulario recogida de datos 4	218
9.4.5	Anexo 1 Formulario recogida de datos 5	219
9.4.6	Anexo 1 Formulario recogida de datos 6	220
9.5	Anexo 5 Preguntas neuropatía diabética	221
10	CONTENIDO	225



ABREVIATURAS

ABREVIATURA	TÉRMINO
ADA	American Diabetic Association
ANA	American Neurology Association
AP	Atención Primaria
ASA	Articulación subastragalina
CDA	Canadian Diabetes Association
CONUEI	Conferencia Nacional de Consenso sobre Úlceras de la Extremidad inferior
DBSQ	Diabetes Bowel Symptom Questionnaire
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DG	Diabetes Gestacional
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DN4	Douleur Neuropathique 4 Questions
DNE	Diabetic Neuropathy Examination
DNS	Diabetic Neuropathy Symptom Score
ECG	Electrocardiograma
EES	Encuesta Europea de Salud
ENS	Encuesta Nacional de Salud
EVP	Enfermedad Vascular Periférica
FC	Frecuencia cardiaca
FPI	Foot Posture Index
GBA	Glucemia basal alterada
HAV	Hallux abductus valgus
HDL	High Density Lipoprotein
HTA	Hipertensión arterial
IA	Índice del arco
ICIQ-SF	International Consultation on Incontinence Questionnaire
IDF	Internacional Diabetes Federation
IMC	Índice de masa corporal
ITB	Índice Tobillo Brazo

INDICE [8]

IWGDF	The International Working Group on the Diabetic Foot
LADA	Latent Autoimmune Diabetes of the Adult
LDL	Low Density Lipoprotein
lpm	Latidos por minuto
MNSI	Michigan Neuropathy Screening Instrument
MTF	Articulación Metatarsofalángica
NCV	Neuropatía Cardiovascular
NDNS	Michigan Diabetic Neuropathy Score
NDS	Neuropathy Disability Score
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NICE	Nacional Institutional for Health and Care Excellence
NIS-LL	Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs
NP	Neuropatía Periférica
NPS	Neuropathy Symptoms Profile
NSS	Neurological Symptom Score
NTSS-6	Neuropathy Total Symptom Score-6
OCDE	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico
OMS	Organización Mundial de la Salud
PKC	Proteína Quinasa C
REDGEDAPS	Red de Grupos de estudio de la diabetes en Atención Primaria de salud
SAS	The Survey of Autonomic Symptoms
SNS	Sistema Nacional de Salud
TA	Tensión Arterial
TAD	Tensión Arterial Diastólica
TAG	Tolerancia Anormal a la Glucosa
TAS	Tensión Arterial Sistólica
TCN	Toronto Clinical Neuropathy Score
TNS	Total Neuropathy Score
TPA	Articulación Tibio Peronea Astragalina
TTOG	Test Tolerancia Oral a la Glucosa
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Score.
VIH	Virus Inmunodeficiencia Humana

TABLAS

<i>Tabla 1: Criterios diagnósticos de ADA.....</i>	<i>22</i>
<i>Tabla 2: Los 10 principales Territorios/países con mayor número de personas con diabetes (2015-2040).</i>	<i>23</i>
<i>Tabla 3: Ranking de regiones por prevalencias ajustadas por edad (%) de diabetes (20-79 años), 2015-2040.....</i>	<i>24</i>
<i>Tabla 4: Prevalencia de diabetes de principales países europeos, 2015.</i>	<i>25</i>
<i>Tabla 5: Problemas o enfermedades crónicas o de larga evolución en los últimos 12 meses en población adulta según sexo y comunidad autónoma (diabetes). población de 15 y más años. (porcentaje).</i>	<i>27</i>
<i>Tabla 6: Causas de neuropatía</i>	<i>38</i>
<i>Tabla 7: Descriptores del dolor neuropático.....</i>	<i>40</i>
<i>Tabla 8: Diferentes interpretaciones de la técnica con monofilamento 5.07.</i>	<i>48</i>
<i>Tabla 9: Parámetros utilizados para valorar la presencia de deformidades en el pie.</i>	<i>51</i>
<i>Tabla 10: Sensibilidad y especificidad del Neuropad®.</i>	<i>53</i>
<i>Tabla 11: Comparativa de los distintos cuestionarios utilizados para valorar la neuropatía.</i>	<i>62</i>
<i>Tabla 12: Citas en PUBMED por autores españoles de las diferentes escalas a nivel nacional e internacional. 2015.....</i>	<i>64</i>
<i>Tabla 13: Cuestionarios de valoración de síntomas neuropáticos.</i>	<i>65</i>
<i>Tabla 14: Cuestionarios de valoración de signos neuropáticos.....</i>	<i>65</i>
<i>Tabla 15: Cuestionarios de valoración de signos y síntomas neuropáticos.....</i>	<i>66</i>
<i>Tabla 16: Criterios utilizados en la exploración de la neuropatía sensitiva.....</i>	<i>85</i>
<i>Tabla 17: Valores normales del ratio RR inspiración-expiración según la edad.</i>	<i>95</i>
<i>Tabla 18: Interpretación de las pruebas cardiovasculares.....</i>	<i>96</i>
<i>Tabla 19: Características de la muestra (variables cualitativas).....</i>	<i>102</i>
<i>Tabla 20: Características de la muestra (variables cuantitativas).</i>	<i>103</i>
<i>Tabla 21: Grado de control metabólico. Resultados de los parámetros de laboratorio.</i>	<i>103</i>
<i>Tabla 22: Pacientes que no alcanzaban objetivos terapéuticos adecuados.</i>	<i>104</i>
<i>Tabla 23: Antecedentes registrados durante la anamnesis.</i>	<i>104</i>
<i>Tabla 24: Medicación utilizada por los pacientes.</i>	<i>105</i>
<i>Tabla 25: Número de medicamentos utilizados por los pacientes.</i>	<i>107</i>
<i>Tabla 26: Clasificación de la arteriopatía periférica en miembros inferiores.</i>	<i>109</i>
<i>Tabla 27: Interpretación del Neuropad® según los diferentes colores encontrados.....</i>	<i>112</i>
<i>Tabla 28: Asociación entre Neuropad® y los diferentes tipos de neuropatías.....</i>	<i>112</i>
<i>Tabla 29: Número de neuropatías detectadas.</i>	<i>114</i>
<i>Tabla 30. Número y prevalencias de neuropatía global en niveles de variables explicativas. P-valor de asociación estimado por test Chi-Cuadrado o test exacto de Fisher.</i>	<i>114</i>

<i>Tabla 31: Número y prevalencias de neuropatía global en cada pregunta del cuestionario. P-valor de asociación estimado por test exacto de Fisher.</i>	<i>116</i>
<i>Tabla 32: Porcentaje de afectación de la sensibilidad a la presión valorada con monofilamento 5.07 en distintas zonas del pie.....</i>	<i>118</i>
<i>Tabla 33: Porcentaje de afectación de la sensibilidad dolorosa valorada con el pinprick en distintas zonas del pie.</i>	<i>119</i>
<i>Tabla 34: Número y prevalencia de neuropatía sensitiva en variables explicativas. P-valor de asociación estimado por test Chi-Cuadrado o test exacto de Fisher.</i>	<i>120</i>
<i>Tabla 35: Número y prevalencias de neuropatía sensitiva en cada pregunta del cuestionario. P-valor de asociación estimado por test exacto de Fisher.</i>	<i>121</i>
<i>Tabla 36: Alteraciones y deformidades encontradas en los pies.....</i>	<i>124</i>
<i>Tabla 37: Presencia de pies con huella alterada según los diferentes índices o parámetros valorados en la pedigrafía.</i>	<i>125</i>
<i>Tabla 38: Localización de las hiperqueratosis del pie.</i>	<i>126</i>
<i>Tabla 39: Número y prevalencias de neuropatía motora en niveles de variables explicativas. P-valor de asociación estimado por test Chi-Cuadrado o test exacto de Fisher.</i>	<i>127</i>
<i>Tabla 40: Número y prevalencias de neuropatía motora en cada pregunta del cuestionario. P-valor de asociación estimado por test exacto de Fisher.</i>	<i>128</i>
<i>Tabla 41: Resultados de las pruebas de valoración cardiovascular.</i>	<i>130</i>
<i>Tabla 42: Número y prevalencias de neuropatía cardiovascular en niveles de variables explicativas. P-valor de asociación estimado por test Chi-Cuadrado o test exacto de Fisher.....</i>	<i>131</i>
<i>Tabla 43: Número y prevalencias de neuropatía cardiovascular en cada pregunta del cuestionario. P-valor de asociación estimado por test exacto de Fisher.....</i>	<i>132</i>
<i>Tabla 44. Odds Ratios (OR), intervalos de confianza al 95% (IC95%) y p-valor de los coeficientes de presentar neuropatía global estimados por modelos logísticos. Ajuste simple.</i>	<i>135</i>
<i>Tabla 45. Items candidatos a entrar en el modelo óptimo de neuropatía global, ordenadas por significatividad en el ajuste simple.</i>	<i>137</i>
<i>Tabla 46: Odds Ratios (OR), intervalos de confianza al 95% (IC95%) de presentar neuropatía global en cada variable explicativa. Ajuste simple.</i>	<i>137</i>
<i>Tabla 47: Modelos óptimos finales de neuropatía global.....</i>	<i>139</i>
<i>Tabla 48: Modelo óptimo final M1 con Neuropad®.....</i>	<i>140</i>
<i>Tabla 49: Sensibilidad/especificidad según punto de corte establecido modelo 1 (con Neuropad®)..</i>	<i>141</i>
<i>Tabla 50: Modelo óptimo final modelo 2 (sin neuropad®).....</i>	<i>141</i>
<i>Tabla 51: Sensibilidad/especificidad según punto de corte establecido modelo 2 (sin Neuropad®)....</i>	<i>142</i>
<i>Tabla 52: Odds Ratios (OR), intervalos de confianza al 95% (IC95%) y p-valor de los coeficientes de presentar neuropatía sensitiva estimados por modelos logísticos. Ajuste simple.</i>	<i>143</i>
<i>Tabla 53: Odds Ratios (OR), intervalos de confianza al 95% (IC95%) de presentar neuropatía sensitiva en cada variable explicativa. Ajuste simple.....</i>	<i>145</i>

<i>Tabla 54: Ítems candidatos a entrar en el modelo óptimo de neuropatía sensitiva, ordenadas por significatividad en el ajuste simple.</i>	<i>146</i>
<i>Tabla 55: Modelo óptimo final para neuropatía sensitiva.....</i>	<i>147</i>
<i>Tabla 56: Modelo óptimo final Neuropatía sensitiva.....</i>	<i>148</i>
<i>Tabla 57: Sensibilidad/Especificidad según punto de corte establecido para el modelo de neuropatía sensitiva.....</i>	<i>149</i>
<i>Tabla 58: Odds Ratios (OR), intervalos de confianza al 95% (IC95%) y p-valor de los coeficientes de presentar neuropatía motora estimados por modelos logísticos. Ajuste simple.....</i>	<i>150</i>
<i>Tabla 59: Ítems candidatos a entrar en el modelo óptimo de neuropatía motora, ordenadas por significatividad en el ajuste simple.</i>	<i>152</i>
<i>Tabla 60: Odds Ratios (OR), intervalos de confianza al 95% (IC95%) de presentar neuropatía motora en cada variable explicativa. Ajuste simple.</i>	<i>152</i>
<i>Tabla 61: Modelos óptimos finales para neuropatía motora.</i>	<i>153</i>
<i>Tabla 62: Modelo óptimo final de neuropatía motora.</i>	<i>154</i>
<i>tabla 63: Sensibilidad/especificidad según punto de corte establecido para el modelo de neuropatía motora.....</i>	<i>155</i>
<i>Tabla 64: Odds Ratios (OR), intervalos de confianza al 95% (IC95%) y p-valor de los coeficientes de presentar neuropatía cardiovascular estimados por modelos logísticos. Ajuste simple.</i>	<i>155</i>
<i>Tabla 65: Odds Ratios (OR), intervalos de confianza al 95% (IC95%) de neuropatía cardiovascular en cada variable explicativa. Ajuste simple.</i>	<i>157</i>
<i>Tabla 66: Ítems con capacidad explicativa significativa de padecer neuropatía cardiovascular, ordenados por significatividad.....</i>	<i>158</i>
<i>Tabla 67: Modelos óptimos finales para neuropatía cardiovascular.</i>	<i>159</i>
<i>Tabla 68: Modelo óptimo final de neuropatía cardiovascular.</i>	<i>160</i>
<i>Tabla 69: Sensibilidad/especificidad según punto de corte establecido para el modelo de neuropatía cardiovascular.</i>	<i>161</i>

FIGURAS

<i>Figura 1: Proyección del número de personas con diabetes en las diferentes regiones 2015-2040.</i>	<i>24</i>
<i>Figura 2: Prevalencia*(%) estimada de diabetes (20-79 años) , 2015.</i>	<i>25</i>
<i>Figura 3: Prevalencia de diabetes en edad adulta según comunidades autónomas.</i>	<i>26</i>
<i>Figura 4: Material utilizado para la exploración de neuropatía sensitiva.....</i>	<i>83</i>
<i>Figura 5: Escala de Manchester HAV.....</i>	<i>86</i>
<i>Figura 6: Palpación de la cabeza del astrágalo (FPI).</i>	<i>87</i>
<i>Figura 7: Curvatura supra e inframaleolar lateral (FPI).....</i>	<i>87</i>
<i>Figura 8: Posición del calcáneo en el plano frontal (FPI).....</i>	<i>88</i>
<i>Figura 9: Prominencia de la región astrágalo-escafoide (FPI).....</i>	<i>88</i>
<i>Figura 10: Congruencia del arco interno (FPI).</i>	<i>88</i>
<i>Figura 11: Abducción /adducción del antepie (FPI).</i>	<i>89</i>
<i>Figura 12: Índices de la huella (pedigrafía).</i>	<i>91</i>
<i>Figura 13: Colocación del neuropad® en la planta del pie.</i>	<i>97</i>
<i>Figura 14: Tipos de calzado utilizados por la muestra.</i>	<i>111</i>
<i>Figura 15: Tipos de cierre del calzado observado en la muestra.....</i>	<i>111</i>
<i>Figura 16: Curva ROC modelo M1 (con Neuropad®) en Neuropatía global.....</i>	<i>140</i>
<i>Figura 17: Curva ROC modelo M2 (sin Neuropad®) en neuropatía global.....</i>	<i>142</i>
<i>Figura 18: Curva ROC modelo neuropatía sensitiva.....</i>	<i>148</i>
<i>Figura 19: Curva ROC modelo de neuropatía motora.....</i>	<i>154</i>
<i>Figura 20: Curva ROC modelo de neuropatía cardiovascular.....</i>	<i>160</i>
<i>Figura 21: Aplicación informática Neuropred.....</i>	<i>162</i>

1 INTRODUCCIÓN



1.1 DIABETES MELLITUS

1.1.1 Concepto de diabetes

El término *diabetes mellitus* (DM) según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se define como “grupo de alteraciones metabólicas de múltiples etiologías caracterizadas por hiperglucemia crónica y trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, como resultado de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la misma o en ambas” (OMS, 1999) ⁽¹⁾.

La diabetes es una enfermedad crónica que en la actualidad constituye un problema de salud pública de gran importancia por su elevada prevalencia y tendencia al crecimiento.

La repercusión socio-sanitaria viene determinada por la importante morbilidad, condicionada por la presencia de complicaciones tanto agudas (hipoglucemias, descompensaciones cetósicas e hiperosmolares) como crónicas, por afectación microvascular (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovascular (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y vascular periférica), que pueden causar incapacidad, reducción en la esperanza de vida y deterioro en la calidad de ésta.

1.1.2 Clasificación de la diabetes mellitus

La DM se puede clasificar en varios tipos según la OMS:

- Diabetes mellitus tipo 1
- Diabetes mellitus tipo 2
- Diabetes gestacional
- Otros tipos

1.1.2.1 *Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1)*

Afecta en torno un 5-10% de las personas con diabetes. Se caracteriza por una deficiencia absoluta de insulina debido a la destrucción de las células beta del páncreas, lo que requiere la administración exógena diaria de esta hormona. Se trata de un proceso de carácter autoinmune que se desencadena por un factor ambiental en un sujeto predispuesto genéticamente. Afecta más frecuentemente a la población joven, siendo el grupo de edad de

máxima incidencia entre 8 y 16. Las manifestaciones clínicas comienzan de forma brusca, con la triada característica de polidipsia, polifagia y poliuria. La diabetes tipo 1 denominada LADA (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult) se desarrolla a partir de los 30 años y se manifiesta de forma similar a la DM2.

1.1.2.2 *Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)*

Es el tipo más frecuente, alcanzando el 90% de la enfermedad diagnosticada. Se caracteriza por alteraciones en la secreción de insulina o del receptor de ésta dando lugar como resultado una hiperglucemia. La mayoría de los diabéticos tipo 2 son adultos, aunque la enfermedad puede aparecer con anterioridad si coexisten obesidad y antecedentes familiares. Es frecuente su asociación con hipertensión (HTA), sobrepeso/obesidad y alteraciones en el metabolismo de los lípidos. Presentan pocos o ningún síntoma y en muchos casos es detectada cuando aparecen las complicaciones.

1.1.2.3 *Diabetes gestacional (DG)*

Definida por la hiperglucemia evidenciada durante la gestación, principalmente en el segundo y tercer trimestre del embarazo, con independencia de que precise o no tratamiento con insulina.

1.1.2.4 *Otros tipos de diabetes*

En algunos pacientes la diabetes puede ser debida a otras causas como la diabetes neonatal, la denominada Maturity-onset diabetes of the Young (MODY) o diabetes monogénicas, por enfermedades del páncreas exocrino como la fibrosis quística, inducida por drogas o productos químicos como el tratamiento del VIH o después de trasplantes de órganos o neoplasias.

1.1.3 Factores de riesgo para el desarrollo de diabetes

1.1.3.1 *Edad y sexo*

La prevalencia de la diabetes aumenta con la edad. En Europa, es inferior al 10% en menores de 60 años y entre el 10%-20% en población de 60-79 años de edad ⁽²⁾. Según la Internacional Diabetes Federation (IDF) casi la mitad de todos los adultos con diabetes tienen entre 40 y 59 años de edad ⁽³⁾. En relación al sexo, se estima que hay alrededor de 16 millones más de hombres que de mujeres con diabetes (215 millones de hombres frente a 199 millones de mujeres) ⁽³⁾.

1.1.3.2 *Etnia*

La DM afecta a todos los países y etnias, aunque en la zona asiática existe un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad y por ello la American Diabetic Association (ADA) recomienda en esa zona un cribado más exhaustivo para la DM2.

1.1.3.3 *Susceptibilidad genética*

El riesgo genético para el desarrollo de la DM2 se basa en una compleja interacción entre diversos factores poligénicos y ambientales. Hay un mayor riesgo de DM en descendientes de diabéticos; el riesgo es similar si la persona con diabetes es cualquiera de los dos progenitores y mucho mayor cuando lo son ambos.

1.1.3.4 *Diabetes gestacional*

Las mujeres que han tenido diabetes gestacional tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes gestacional en embarazos posteriores y de desarrollar DM2 más adelante en la vida ⁽⁴⁾. Los bebés que nacen de madres con diabetes gestacional también tienen un mayor riesgo de obesidad y DM2 en la adolescencia o en la edad adulta temprana.

1.1.3.5 *Obesidad*

Un estudio de cohortes realizado en mujeres (n 84.991) con un seguimiento medio de 16 años concluyó que el factor de riesgo más importante para el desarrollo de DM2 era

presentar un IMC elevado. El riesgo relativo (RR) para mujeres con IMC 23-24,9 fue 2,67 (IC 95%: 2,13-3,34); IMC 25-29,9, RR 7,59 (IC 95%:6,27-9,19); IMC 30-34,9, RR 20,1 (IC 95%: 16,6-24,4), IMC >35, RR 38,8 (IC 95%: 31,9-47,2)⁽⁵⁾.

Quin y colaboradores⁽⁶⁾ determinan que la obesidad central o abdominal, junto con la inactividad física, se asocian a un mayor riesgo de producir DM. Se ha comprobado que dos de cada tres individuos con DM2 tienen un IMC > 27 kg/m⁽⁷⁾.

El estudio di@bet.es determina una prevalencia del 23,2% de obesidad en la población mayor de 18 años normoglucémica y un 50,2% de obesidad en personas con diabetes conocida. La obesidad abdominal fue del 33,1% en sujetos normoglucémicos y 68,1% en pacientes con diabetes diagnosticada⁽⁸⁾.

1.1.3.6 *Actividad física*

La actividad física de intensidad moderada al menos 2,5 horas/semana disminuye el riesgo de diabetes⁽⁹⁾. El estudio AusDiab de 2008 determinó que existía una asociación significativa entre el tiempo de sedentarismo y riesgo metabólico en pacientes diabéticos⁽¹⁰⁾.

1.1.3.7 *Dieta*

La dieta tiene un papel determinante en la patogenia de la diabetes, ya que diversos modelos, entre los que destaca la dieta mediterránea, evitan la aparición, progresión y presencia de complicaciones crónicas.

Una dieta sana con alto contenido de fibra, cereales integrales y grasas poliinsaturadas, así como baja en ácidos grasos trans y azúcares, disminuye el riesgo de DM2 con mayor impacto en sujetos asiáticos, hispanos y negros que en caucásicos⁽¹¹⁾.

El estudio de Vam Dam y colaboradores^(12,13) realizado en 42.000 profesionales sanitarios varones, asoció una dieta con un alto consumo de carne roja, carne procesada, productos lácteos grasos, dulces y postres, con un incremento del riesgo de DM independientemente del IMC, la actividad física, la edad o la historia familiar.

1.1.3.8 *Contaminación*

Estudios recientes apoyan la evidencia de que la contaminación ambiental es un factor de riesgo en el desarrollo de DM⁽¹⁴⁾. Longnecker y colaboradores⁽¹⁵⁾ estudiaron el papel de los compuestos de nitrato-nitrito- N-nitroso en la etiología de DM1.

La exposición a contaminantes del aire (ozono y sulfato) se ha relacionado con el desarrollo de DM1 en un estudio de niños en California⁽¹⁶⁾.

1.1.3.9 *Tabaco*

El consumo de tabaco se asocia a un mayor riesgo de DM2 de manera dosis dependiente para fumadores de más de 20 cigarrillos /día⁽¹³⁾. El metaanálisis de Wang⁽¹⁷⁾ añade el riesgo existente también en fumadores pasivos.

Se ha sugerido que el aumento de la resistencia a la insulina que experimentan las personas que fuman es provocado por la nicotina y resto de los productos químicos que se encuentran en el humo del tabaco⁽¹⁸⁾.

1.1.3.10 *Fármacos*

Algunos antipsicóticos como el olanzapina y clozapina se han asociado a un mayor riesgo de desarrollar DM2 en comparación con otros neurolépticos clásicos⁽¹⁹⁾. La Guía de Práctica Clínica de HTA del National Institute for Clinical Excellence (NICE) sugiere un mayor riesgo de desarrollar diabetes cuando se utiliza una combinación de betabloqueantes y diuréticos tiazídicos. Otros fármacos implicados en el desarrollo de DM son: glucocorticoides, anticonceptivos orales, tacrolimus, ciclosporina, ácido nicotínico, antirretrovirales inhibidores de la proteasa, hormonas agonistas de la gonadotropina, clonidina y pentamidina.

1.1.4 Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos fueron aprobados por la ADA en 1997⁽²⁰⁾ y posteriormente por la OMS en 1999⁽¹⁾. Desde 2010 la ADA recomienda la determinación de la HbA_{1c} no solo como patrón de control de la DM, sino también como nuevo criterio diagnóstico. Este cambio de opinión se ha visto facilitado por el proceso de normalización de la determinación analítica

de la HbA1c realizado por National Glycohemoglobin Standardization Program NGSP), basado en los criterios empleados en el estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ⁽²¹⁾.

Los criterios diagnósticos se describen a continuación ⁽²²⁾. En ausencia de hiperglucemia marcada, los resultados deben contrastarse con una segunda determinación en momentos diferentes:

- Síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) y una glucemia plasmática al azar (a cualquier hora del día) ≥ 200 mg/dl.
- Glucemia basal en plasma venoso ≥ 126 mg/dl en ausencia de ingesta calórica en las 8 horas previas.
- Glucemia en plasma venoso ≥ 200 mg/dl a las 2 horas de realizar el test de tolerancia oral a la glucosa con 75 g (TTOG).
- Hemoglobina glicosilada $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) por método estandarizado NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) /DCCT (Diabetes Control and Complications Trial).

En 1997 y 2003, el Comité de Expertos en el diagnóstico y clasificación de la diabetes, reconoció una nueva categoría diagnóstica para un grupo de personas cuyos niveles de glucosa no cumplían los criterios para ser diagnosticados de diabetes, pero eran demasiado altos para ser considerados normales. Se denomina “prediabetes”, pudiendo clasificarse como glucemia basal alterada (GBA) y/o intolerancia a la glucosa (TAG). La prediabetes aumenta el riesgo de desarrollar diabetes en el futuro y supone un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Debe ser valorada por su frecuente asociación con obesidad, dislipemia con altos triglicéridos y/o bajos niveles de HDL e hipertensión.

TABLA 1: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ADA

	Glucemia plasmática en ayunas (GB)	Sobrecarga oral de glucosa (SOG)	Glucemia al azar	HbA1c
GBA	(100-125) mg/dl			(5,7-6,4) % (39-47 mmol/mol)
TAG		140-199 mg/dl		
DIABETES	≥ 126 mg/dl (*)	≥ 200 mg/dl (*)	≥ 200 mg/dl (**)	$\geq 6,5\%$ (*) (48 mmol/mol)

En el caso de glucemia plasmática en ayunas, la OMS considera el rango (110-125 mg/dl) para la GBA. (*) Debe repetirse para confirmar el diagnóstico salvo hiperglucemia inequívoca. (**) Solo es criterio diagnóstico en presencia de síntomas cardinales.

El diagnóstico y tratamiento precoz es imprescindible para prevenir las complicaciones a largo plazo e implantar medidas correctoras que han demostrado ser eficaces en la reducción de la morbilidad de la enfermedad, con disminución de las complicaciones agudas y crónicas, y de la mortalidad cardiovascular y total ⁽²²⁾.

1.1.5 Epidemiología

1.1.5.1 *Prevalencia de DM mundial*

Afecta a una elevada proporción de la población y existen evidencias de que habrá un incremento en el futuro. Según la IDF, la prevalencia comparativa estimada a nivel mundial en 2015 se situó en torno al 8,8%, lo que supone 415 millones de personas entre 20 y 79 años. Se estima que para el año 2040 esa cifra se eleve a 642 millones de afectados, lo que implicará una prevalencia del 10,4% ⁽²³⁾. Este aumento es debido al incremento en la esperanza de vida, la obesidad y la inactividad física ^(24,25).

Casi la mitad de todos los adultos con DM tienen entre 40 y 59 años de edad y más del 80% de ellos viven en países de ingresos medios y bajos ⁽²³⁾.

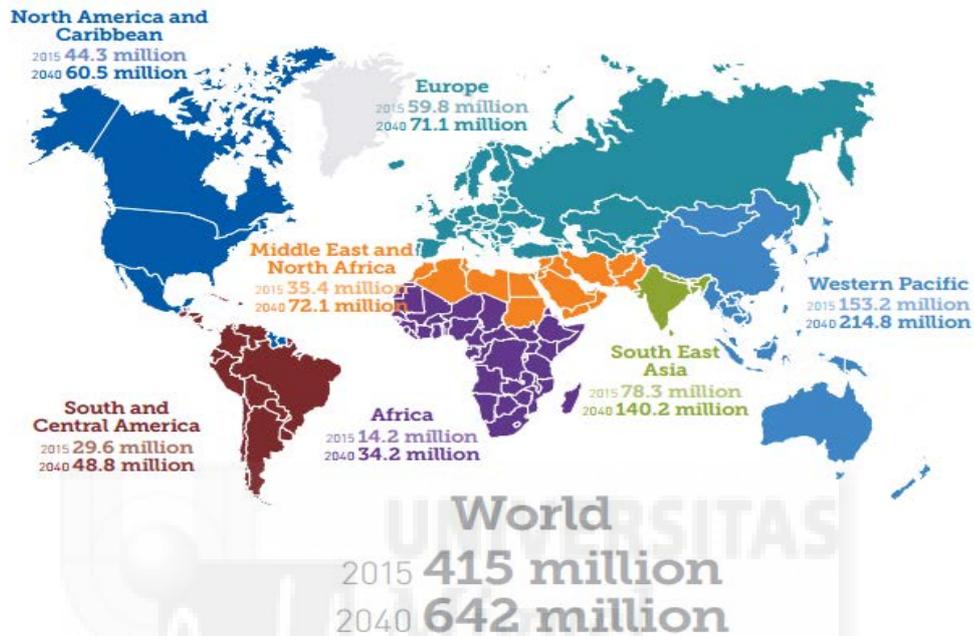
TABLA 2: LOS 10 PRINCIPALES TERRITORIOS/PAÍSES CON MAYOR NÚMERO DE PERSONAS CON DIABETES (2015-2040).

2015			2040		
Ranking	Pais/territorio	Número de personas con diabetes (millones)	Ranking	Pais/territorio	Número de personas con diabetes (millones)
1	China	109,6 (99,6-133,4)	1	China	150,7 (138-179,4)
2	India	69,2 (56,2-84,8)	2	India	123,5 (99,1-150,3)
3	Estados Unidos	29,3 (27,6-30,9)	3	Estados Unidos	35,1 (33,0-37,2)
4	Brasil	14,3 (12,9-15,8)	4	Brasil	23,3 (21,0-25,9))
5	Rusia	12,1 (6,2-17)	5	Méjico	20,6 (11,4-24,7)
6	Méjico	11,5 (6,2-13,7)	6	Indonesia	16,2 (14,3-17,7)
7	Indonesia	7,10 (8,7-10,9)	7	Egipto	15,1 (7,3-17,3)
8	Egipto	7,8 (3,8-9)	8	Pakistan	14,4 (10,6-20,4)
9	Japón	7,2 (6,1-9,6)	9	Bangladesh	13,6 (10,7-24,6)
10	Bangladesh	7,1 (5,3-12)	10	Rusia	12,4 (6,4-17,1)

Fuente: Atlas de Diabetes de la Federación Internacional de Diabetes, 7ª edición. 2015

Existen desigualdades importantes en la prevalencia de DM en los diferentes países y continentes, como se puede apreciar en siguiente gráfico, siendo el Pacífico Occidental la zona con un mayor número de pacientes afectados.

FIGURA 1: PROYECCIÓN DEL NÚMERO DE PERSONAS CON DIABETES EN LAS DIFERENTES REGIONES 2015-2040.



Fuente Atlas de Diabetes de la Federación Internacional de Diabetes, 7ª edición. 2015

TABLA 3: RANKING DE REGIONES POR PREVALENCIAS AJUSTADAS POR EDAD (%) DE DIABETES (20-79 AÑOS), 2015-2040.

REGION DE LA IDF	2015		2040	
	Prevalencia de diabetes ajustada por edad	Prevalencia bruta de diabetes	Prevalencia de diabetes ajustada por edad	Prevalencia bruta de diabetes
AMERICA NORTE Y CARIBE	11,5% (9,5-13%)	12,9% (10,8-14,5%)	12,0% (9,5-13,7%)	14,7% (11,8-16,7%)
ORIENTE MEDIO Y NORTE DE AFRICA	10,7% (7,4-14,2%)	9,1% (6,3-12,2%)	11,1% (7,7-14,9%)	11,4 % (7,8-15,1%)
AMERICA CENTRAL Y DEL SUR	9,6% (8,2-11,5%)	9,4% (8,0-11,3%)	9,7% (8,2-11,7%)	11,9% (10,1-14,3%)
PACIFICO OCCIDENTAL	8,8% (7,7-10,8%)	9,3% (8,2-11,4%)	9,0% (8,0-11,2%)	11,9% (10,6-14,3%)
SUDESTE ASIÁTICO	8,8% (7,7-10,8%)	8,5% (6,8-10,8%)	9,1% (7,3-11,6%)	10,7% (8,5-13,7%)
EUROPA	7,3% (5,5- 10,9%)	9,1% (6,8-13,0%)	7,6% (5,7-11,2%)	10,7% (8,2-14,9%)
AFRICA	3,8% (2,6-7,9%)	3,2% (2,1-6,7%)	4,2% (2,9-8,4%)	3,7% (2,6-7,3%)

Fuente Atlas de Diabetes de la Federación Internacional de Diabetes, 7ª edición, 2015

1.1.5.2 Prevalencia de DM en Europa

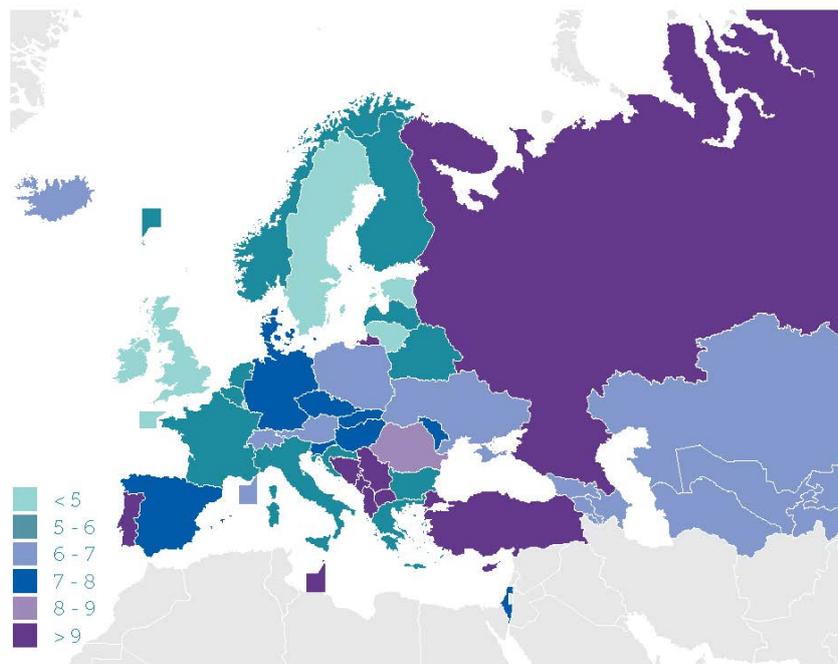
Se estima que el número de personas con diabetes en Europa es del 59,8 millones, con una prevalencia comparativa ajustada por edad del 7,3%. Turquía tiene la mayor prevalencia (12,8%), seguido de Montenegro (10,5%), Macedonia (10,3%), Serbia (10,3%) y Bosnia Herzegovina (9,9%). En Europa occidental destaca Portugal con una prevalencia del 9,9%.

TABLA 4: PREVALENCIA DE DIABETES DE PRINCIPALES PAISES EUROPEOS, 2015.

Países/territorios	Prevalencia nacional de diabetes (20-79) (%)	Prevalencia de diabetes comparativa ajustada por edad (20-79) (%)
Alemania	10,6 (9,5-12,1)	7,4 (6,4-8,69)
Finlandia	9,0 (6,7-11,0)	6,0 (4,3-7,8)
Francia	7,4 (6,1-15,8)	5,2 (4,2-12,2)
Italia	7,9 (7,1--9,2)	5,1 (4,6-6,2)
Portugal	13,6 (10,2-17,0)	9,9 (7,1-13,3)
Federación Rusa	11,1 (5,7-15,7)	9,2 (4,7-13,3)
Reino Unido	6,2 (5,4-8,5)	4,7 (4,1-6,9)
España	10,4 (8,2-14,7)	7,7 (6,1-11,3)
Turquía	12,5 (11,2-14,9)	12,8 (11,5-15,3)

Fuente: Atlas de Diabetes de la Federación Internacional de Diabetes, 7ª edición. 2015.

FIGURA 2: PREVALENCIA*(%) ESTIMADA DE DIABETES (20-79 AÑOS) , 2015.



*Prevalencia comparativa

TABLA 5: PROBLEMAS O ENFERMEDADES CRÓNICAS O DE LARGA EVOLUCIÓN EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES EN POBLACIÓN ADULTA SEGÚN SEXO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA (DIABETES). POBLACIÓN DE 15 Y MÁS AÑOS. (PORCENTAJE).

Hombres		Mujeres	
Andalucía	8,69	Andalucía	7,65
Aragón	4,87	Aragón	4,88
Asturias, Principado de	5,63	Asturias, Principado de	5,98
Balears, Illes	6,25	Balears, Illes	5,75
Canarias	8,08	Canarias	7,40
Cantabria	6,12	Cantabria	5,33
Castilla y León	5,90	Castilla y León	7,05
Castilla-La Mancha	5,89	Castilla-La Mancha	9,57
Cataluña	6,93	Cataluña	6,49
Comunidad Valenciana	7,27	Comunidad Valenciana	8,00
Extremadura	8,76	Extremadura	9,98
Galicia	9,03	Galicia	7,43
Madrid, Comunidad de	6,25	Madrid, Comunidad de	4,53
Murcia, Región de	7,94	Murcia, Región de	9,06
Navarra, Comunidad Foral de	4,97	Navarra, Comunidad Foral de	5,03
País Vasco	6,93	País Vasco	4,48
Rioja, La	7,38	Rioja, La	4,98
Ceuta	6,94	Ceuta	9,07
Melilla	2,63	Melilla	5,67

Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad e Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud de España 2011/2012.

1.1.5.4 Prevalencia DM en la Comunidad Valenciana

El estudio Valencia realizado en la Comunidad Valenciana en 2010 con 2709 pacientes mayores de 18 años, cifró una prevalencia de DM2 de 13,9% y total de 14,1%, y una prevalencia en ITG del 11%, con una mayor afectación del sexo masculino en relación al femenino, OR 1,44 (IC 95 %: 1,21-1,72). Este estudio determina una alta proporción de diabetes no diagnosticada, en torno al 47,4%⁽²⁸⁾.

1.1.6 Complicaciones crónicas de la diabetes

Los pacientes con DM pueden desarrollar complicaciones a largo plazo debido a la intensidad y duración de la hiperglucemia, aunque intervienen también otros factores como la hipertensión arterial, la dislipemia y el tabaquismo.

Las complicaciones crónicas de la diabetes se clasifican en:

a) macrovasculares, consecuencia de la afectación de las arterias de mediano y gran calibre produciendo enfermedad cardíaca coronaria, cerebrovascular y vascular periférica.

b) microvasculares, consecuencia de la afectación de las arterias de pequeño calibre, dando lugar a retinopatía, nefropatía y neuropatía.

c) el pie diabético, que aparecería como consecuencia de la neuropatía y/o de la afectación vascular de origen macroangiopático.

Las repercusiones de las complicaciones macrovasculares comportan un incremento de 3 a 4 veces en la morbilidad cardiovascular, constituyendo la principal causa de muerte en los pacientes diabéticos. Por otra parte, las repercusiones de las complicaciones microvasculares y del pie diabético afectan notablemente a la calidad de vida, además de aumentar el coste del sistema sanitario.

El control de la DM y los factores de riesgo reduce la incidencia de las complicaciones microvasculares, como se ha comprobado en los pacientes con DM1 en el estudio DCCT⁽²⁹⁾ y en los pacientes con DM2 en el estudio UKPDS⁽³⁰⁾, donde la disminución de la hemoglobina glicosilada se asoció a una importante reducción de las mismas.

1.1.6.1 *Complicaciones microvasculares*

1.1.6.1.1 Retinopatía

La retinopatía diabética es la segunda causa de ceguera en el mundo occidental y la más común en las personas entre 30 y 69 años. La prevalencia de ceguera en población diabética en España oscila entre el 4% y 11%, siendo más alta que en otros países europeos donde la prevalencia media se sitúa entre el 1 y 5%⁽³¹⁾.

Los factores que predicen un empeoramiento de la evolución de la retinopatía son la duración de la diabetes, valores altos de hemoglobina glicosilada, elevada presión arterial y

cifras de lípidos y en diabéticas tipo 1, embarazo ⁽³²⁾. La ADA recomienda el control exhaustivo de la glucemia y de la tensión arterial para evitar su progresión ⁽³³⁾. Es necesario un cribado oftalmológico a los cinco años del diagnóstico en DM1 y en el momento del diagnóstico en DM2. Si no hay evidencia de retinopatía debería repetirse el cribado a los dos años, y en caso de encontrar alteración debería realizarse un seguimiento anual de los ojos.

1.1.6.1.2 Nefropatía

La nefropatía diabética se caracteriza por la presencia de albuminuria, hipertensión e insuficiencia renal progresiva. Los estados más graves de nefropatía requieren diálisis o trasplante renal.

La nefropatía diabética afecta al 20-40% de los pacientes con DM1 de 15-20 años de evolución y al 5-20% de pacientes con DM2, con preferencia en la raza asiática o africana ⁽³⁴⁾. En el estudio UKPDS el 38% de los pacientes con DM2 desarrolló albuminuria y el 28% insuficiencia renal después de 15 años de seguimiento ⁽³⁵⁾.

La ADA recomienda controlar la glucemia y la tensión arterial para retrasar la afectación del riñón. Es necesario para su prevención, valorar al menos una vez al año la albúmina en orina y el filtrado glomerular. En pacientes con DM1 debe realizarse a partir de los 5 años de evolución y en pacientes con DM2 desde el momento del diagnóstico. La presencia de microalbuminuria es un indicador temprano de afectación renal.

1.1.6.1.3 Neuropatía

La afectación de los nervios periféricos es una complicación común de la diabetes. Según el estudio Rochester Diabetic neuropathy Study ⁽³⁶⁾ entre el 60 y el 65% de los pacientes con diabetes presentaban algún tipo de neuropatía. En más de la mitad de los casos es asintomática y convierte al paciente de forma insidiosa, en víctima de importantes complicaciones como la ulceración, amputación, o incluso la muerte por problemas cardiovasculares. Aumenta su incidencia con la duración de la diabetes, severidad de la hiperglucemia, la presión arterial elevada, una talla alta y la presencia de dislipemia ⁽³⁷⁾.

1.1.6.2 *Complicaciones macrovasculares*

La macroangiopatía es la afectación arteriosclerótica de los vasos de mediano y gran calibre, dando lugar a cardiopatía isquémica, enfermedad cerebral vascular y enfermedad vascular periférica (EVP). Esta afectación es histológica y bioquímicamente similar a la

aterosclerosis de los individuos no diabéticos, salvo porque en los pacientes con DM la afectación es igual en ambos sexos, tiene un inicio precoz, una gravedad y extensión mayores y un peor pronóstico.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbimortalidad en los individuos diabéticos, presentando un riesgo de dos a cuatro veces superior al de los no diabéticos ⁽³⁸⁾. Haffner y colaboradores ⁽³⁹⁾ determinaron en una población del norte de Europa, que el riesgo de infarto era igual en el paciente diabético que en un paciente reinfartado, hecho que también es publicado por Lorenzo y colaboradores ⁽⁴⁰⁾. Según varios estudios es la causa de mortalidad en al menos la mitad de los diabéticos con DM2 ^(41,42).

1.1.7 Costes derivados de la diabetes

Las complicaciones micro y macrovasculares de la DM implican un elevado coste social y económico sobre la salud. Un reciente estudio de revisión ⁽⁴³⁾ indica que el coste de los ingresos hospitalarios para el tratamiento de las complicaciones supone entre el 40-60% del coste total de la diabetes.

A nivel mundial, el gasto sanitario en DM en 2013 fue el 11% del total de gasto sanitario en todo el mundo, alrededor de 673 billones de dólares ^(3,27), siendo América del Norte y el Caribe, las regiones con un mayor desembolso. En Asia, la inversión económica en esta enfermedad también fue muy elevada, como puede observarse en el estudio de Li y colaboradores, donde los pacientes diabéticos con complicaciones en el pie tuvieron una duración de hospitalización media de 18 días y hubo un coste medio por persona de 2001,37 Euros ⁽⁴⁴⁾. Respecto a Europa, la IDF estima en 2015 un gasto sanitario en pacientes con DM de 156 billones de dólares ⁽³⁾, con un coste medio por paciente en torno a los 2.834 € /año, y una media anual de ingresos de 23 días.

El coste por persona en España es de 3096,6 dólares anuales ⁽³⁾, entre el 6,3% y 7,4 % del gasto sanitario nacional. El mayor presupuesto proviene de enfermedades cardiovasculares, pero las amputaciones también implican un gasto importante si tenemos en cuenta el tiempo de hospitalización, la rehabilitación e inserción al mundo laboral.

La neuropatía produce complicaciones importantes a nivel del pie, desencadenando úlceras y en ocasiones amputaciones de la extremidad inferior. Cavanag estimó el coste de tratamiento de una úlcera en Estados Unidos en 3959 dólares ⁽⁴⁵⁾. Respecto al número de amputaciones de la extremidad inferior, según los indicadores de calidad de salud de 2009, la

media en los países de la OCDE es de 14,5%, siendo en España del 26,5%, frente a otros países como Austria donde es del 6,6% o Reino Unido el 9% ⁽⁴⁶⁾.

En España, según los datos del Ministerio de Sanidad, la tasa de amputación en 2009 se estimó en un 4,7 para hombres y 1,7 para mujeres (por 1.000 personas diabéticas). Por comunidades, el rango para las mujeres oscila entre 1,3/1.000 en Andalucía y 3,2/1.000 en Baleares y para los hombres entre 2,7/1.000 en La Rioja y 10,7/1.000 en Melilla ⁽²⁷⁾. Al gasto sanitario derivado de la estancia hospitalaria y el tratamiento médico, hay que añadirle el coste que supone la incapacidad laboral. En 2012 se calculó un gasto total de 3.297.095 euros por pérdidas de días de trabajo, alrededor de 141 euros por paciente y año ⁽⁴⁷⁾.

Sería necesario estrategias de intervención preventiva individual o grupal para disminuir el número de complicaciones y el gasto sanitario. La presencia de un equipo multidisciplinar, que incluya cirujano vascular, endocrino, cirujano ortopédico, podólogo y ortésico, disminuiría el número de amputaciones y permitiría un ahorro de costes ⁽⁴⁸⁾.



1.2 EL PIE DIABÉTICO

El consenso Internacional sobre pie diabético ⁽⁴⁹⁾ define a éste como “la infección, ulceración y/o destrucción de los tejidos profundos relacionados con alteraciones neurológicas y distintos grados de enfermedad vascular periférica en las extremidades inferiores”.

Uno de cada siete pacientes diabéticos desarrollará algún tipo de lesión en los pies a lo largo de su vida. La prevalencia de úlceras en los pies es del 4-10% en los países desarrollados, con una incidencia anual del 2-6%, pero estas cifras son todavía más elevadas cuando aumenta la edad del paciente, alcanzando una incidencia anual del 5-10% en pacientes mayores de 50 años. En un 85% de los casos, las ulceraciones preceden a las amputaciones en las extremidades inferiores. Hay que resaltar que un 40-60% de las amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores en el mundo desarrollado se realizan a pacientes con DM, lo que implica un elevado riesgo de mortalidad tanto en el período perioperatorio (6%) como en los meses subsiguientes, alcanzando cifras tan elevadas como el 50% a los 3 años de la amputación ⁽⁵⁰⁾.

El síndrome de pie diabético comprende una triada de afectación neuropática, vascular e infecciosa, siendo la polineuropatía periférica el mayor factor de riesgo de ulceración.

1.2.1 Recomendaciones del cuidado del pie

La IDF en 2012 ⁽⁷⁾ y la ADA en 2016 ⁽³³⁾ recomiendan una evaluación anual de los pies en todos los pacientes diabéticos para identificar factores de riesgo predictivos de úlceras y/o amputaciones. En aquellos pacientes donde haya deformidades, historias previas de úlceras o falta de sensibilidad en el pie, la exploración debería realizarse en cada visita. El examen del pie debería incluir:

- Inspección visual (Recomendación grado B): Integridad de la piel, deformidades musculoesqueléticas y del calzado.
- Palpación de pulsos (Recomendación grado B).
- Valoración de neuropatía periférica sensitiva (valoración sensibilidad a la presión con monofilamento 10 gr; valoración de la sensibilidad vibratoria con diapason 128 Hz o valoración de la percepción del umbral de vibración, sensibilidad al dolor con el pinprick y reflejo aquileo (Recomendación B).

- Proporcionar educación del autocuidado de los pies a todos los pacientes con DM (Recomendación grado B). Los pacientes que tengan problemas visuales o de movilidad, deberán ser asistidos por familiares para realizar el autocuidado.
- Valoración multidisciplinar de los pacientes con alto riesgo en el pie por presentar úlceras o antecedentes de éstas (Recomendación grado B).
- Remitir a los pacientes fumadores, con pérdida de sensibilidad protectora, deformidades en el pie, o antecedentes de úlceras a especialistas del pie para llevar a cabo cuidados preventivos de por vida (Recomendación grado C). Las personas que tengan un incremento de presión plantar deberán utilizar un calzado adecuado de redistribuya las presiones. En caso de deformidad, será necesario calzado extraprofundo o extraancho.
- Realizar cribado de enfermedad vascular periférica, valorando la presencia de claudicación y palpación de pulsos. Realizar un índice tobillo-brazo (ITB) en pacientes con enfermedad vascular periférica asintomática (Recomendación grado C). Debido a la elevada prevalencia de enfermedad periférica asintomática entre los diabéticos, la ADA recomienda realizar el ITB en pacientes mayores de 50 años y en pacientes menores de esa edad que tenga algún factor de riesgo (hábito tabáquico, hipertensión, dislipemia, o duración de la diabetes de más de 10 años).
- Remitir a los pacientes con claudicación intermitente o ITB alterado para ser valorados por el especialista vascular y considerar la prescripción de medicación, cirugía o ejercicio (Recomendación grado C).

En nuestro país, la Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud (SNS) publicada en 2012 recomienda la exploración del pie en Atención Primaria, para establecer el grado de riesgo en el desarrollo de úlceras y poner en marcha las medidas preventivas adecuadas ⁽²⁷⁾.

1.3 NEUROPATÍA DIABÉTICA

1.3.1 Definición

La ADA en 2005 definió la neuropatía diabética como la “la presencia de síntomas y signos de disfunción nerviosa periférica en las personas con diabetes, después de la exclusión de otras causas” ⁽³⁷⁾.

La neuropatía clínica confirmada se define como presencia de síntomas neuropáticos con confirmación por anormalidad de pruebas cuantitativas (electrofisiológicas, sensoriales o de función autonómica) ⁽³⁷⁾. La ausencia de sintomatología no excluye una neuropatía diabética, ya que muchos pacientes carecen de clínica y solo tendrán hallazgos patológicos en la exploración.

Los tipos más frecuentes son la sensitivomotora distal simétrica crónica y la neuropatía autónoma ⁽³⁷⁾.

1.3.2 Factores asociados

La neuropatía diabética está relacionada proporcionalmente con los años de evolución de la enfermedad, el mal control metabólico ⁽⁵¹⁻⁵³⁾, la talla ⁽⁵⁴⁾, dislipemia, presión arterial y el peso ⁽³⁷⁾. Diferentes estudios ⁽⁵⁵⁾ demuestran que la intolerancia a la glucosa también es un factor predisponente de neuropatía.

1.3.3 Prevalencia

Su prevalencia varía según la población estudiada. El estudio reciente de Lu y colaboradores ⁽⁵⁵⁾ realizado en Sanghai, encuentra una prevalencia de 8.4% de neuropatía. En el estudio de Herman y colaboradores ⁽⁵⁶⁾ en 1184 pacientes con DM1 con una duración media de la enfermedad de 26 años, el 30% presentaron una neuropatía clínica. En África la prevalencia de neuropatía es bastante alta, del 27-66%, posiblemente por la falta de recursos ^(57,58). En Tailandia, la prevalencia revisada en 511 pacientes fue de 32.7%, encontrando que el 12.5% de ellos habían presentado una úlcera y el 1.4% una amputación ⁽⁵⁹⁾. En India, la prevalencia estimada en el estudio CURES-55 ⁽⁵²⁾ sobre 1129 pacientes diabéticos tipo 2 es del 26.1%. En este mismo país, Mohan y colaboradores ⁽⁶⁰⁾ encontraron una prevalencia del 69,8%

de neuropatía periférica (NP) (ausencia bilateral de reflejos y pérdida de sensibilidad vibratoria) en 726 pacientes con DM2 y más de 25 años de evolución.

En España, según el estudio transversal multiregional sobre 2644 pacientes, se cifra la prevalencia de NP en pacientes con DM1 en un 12,9% y en DM2 en un 24,1%. Se calcula que la padecen un 22,7 % de la población con DM de 10 años o más de evolución. El riesgo de aparición de úlceras en los pies es 3 veces mayor en pacientes diabéticos con polineuropatía, comparado con pacientes diabéticos sin esta complicación. De los pacientes valorados, el 3.3% habían tenido un úlcera y de ellos, el 0.7% una amputación, estando la NP presente en un 54% de los casos ⁽²⁷⁾.

En relación a la neuropatía autónoma, Neil y colaboradores ⁽⁶¹⁾ encontraron una prevalencia del 16,7% en Oxford (Inglaterra) en DM1, definida como variabilidad anormal del ritmo cardíaco. Ziegler y colaboradores ⁽⁶²⁾ evaluaron la neuropatía autónoma cardíaca en 1.172 pacientes diabéticos de Alemania, Austria y Suiza, encontrando que el 25,3% de pacientes con DM1 y el 34,3% con DM2 tenían resultados anormales en más de dos de las seis pruebas de función autónoma determinadas.

1.3.4 Fisiopatología

En el desarrollo de la neuropatía diabética se considera que existen varios factores, aunque destaca el papel del factor metabólico como la principal causa de daño periférico.

- Factor metabólico
- Factor vascular
- Factor inmunológico

1.3.4.1 *Factor metabólico.*

- Activación de la vía de la proteína quinasa C (PKC): La hiperglucemia aumenta la formación y el metabolismo del diacilglicerol, que a su vez, activa la (PKC)⁽⁶³⁾. Además, la hiperglucemia activa la vía de los polioles, con la consiguiente disminución del mioinositol, y la alteración de éste aumenta también la actividad de la PKC. La PKC regula la permeabilidad, la contractilidad, la síntesis de membrana basal y la proliferación celular de los vasos ⁽⁶⁴⁾. Su inhibición está siendo

estudiada en varios estudios^(63,65) para mejorar las complicaciones microvasculares diabéticas.

- Alteración del metabolismo de los ácidos grasos: El ácido linoleico se convierte en ácido gamma-linolénico, y éste a su vez es transformado en ácido dihomo-gamma-linoleico, que se convierte en ácido araquidónico, contribuyendo a la dilatación de los vasos sanguíneos. En la DM está alterada la gamma-6-desaturación del ácido linoleico y en ácido gamma-linoleico. Esta alteración fuerza el metabolismo de las prostaglandinas hacia una vía alternativa, lo que conduce a una disminución de la función nerviosa, a través de la isquemia neural como resultado de la alteración del metabolismo de las prostaglandinas⁽⁶⁶⁾.
- Vía de los polioles: La vía de los polioles convierte la glucosa de modo irreversible en sorbitol a través de la enzima aldolasa reductasa y posteriormente convierte el sorbitol en fructosa a través de la deshidrogenasa de sorbitol. En la DM se produce un aumento de la glucosa y por tanto también del sorbitol. Según las teorías más aceptadas, este aumento genera una mayor presión osmótica, produciendo un edema intraneural y de modo secundario, la desmielinización segmentaria y progresiva de la neurona. A su vez, el acúmulo de sorbitol impide el paso del mioinositol al interior celular por lo que se produciría una disminución del transporte del mioinositol. Este polialcohol cíclico, estructuralmente muy parecido a la glucosa, interfiere en el control de los niveles intraneurales de la actividad ATP-asa del Na⁺ y K⁺ y, por tanto, de la velocidad de conducción nerviosa. En la DM los niveles de mioinositol se encuentran disminuidos debido a que existen concentraciones muy elevadas de glucosa en plasma, facilitando que ésta atraviese la membrana de las células nerviosas para ser usada como sustrato energético, inhibiendo de forma competitiva el transporte de mioinositol y reduciendo sus niveles tisulares.
- La glicosilación no enzimática de las proteínas es una de las consecuencias de mayor trascendencia metabólica que comporta la hiperglucemia mantenida. Afecta a todas las proteínas del organismo, entre ellas la mielina de la célula nerviosa. Existen diferentes mecanismos de afectación nerviosa derivados por la excesiva glicosilación proteica:

- Alteración funcional de la mielina: los macrófagos fagocitan esa mielinaglicosilada. La desmielinización segmentaria que se objetiva en los nervios periféricos de la DM probablemente sea la consecuencia de este proceso.
- Disminución de síntesis proteica. Afecta a las proteínas de la célula de Schwann y la mielina entre otras.
- Incremento en la degradación de la mielina.

1.3.4.2 *Factor vascular*

En 1929 se sugirió que la arteriosclerosis de los *vasa nervorum* jugaba un papel importante en la patogenia de la neuropatía diabética y en 1950 se propuso que la microangiopatía de la diabetes era la causante de la neuropatía.

La afectación de los *vasa nervorum* produce isquemia nerviosa local y como consecuencia de ello una afectación de la función nerviosa. Este concepto tuvo su apoyo en estudios histológicos que mostraban engrosamiento, hialinización y acumulación de material PAS-positivo en las paredes de los vasos, con disminución de la luz, o bien obstrucción parcial o completa. Hay estudios ^(67,68) que dan credibilidad a este mecanismo, pero también ha sido muy cuestionado porque no se ha podido evidenciar una relación causal directa entre la afectación de los vasos del perineuro y el desarrollo de la polineuropatía diabética.

1.3.4.3 *Factor inmunológico*

Aunque no hay evidencias directas de una etiología autoinmune en la neuropatía diabética, se han objetivado una serie de hallazgos experimentales que parecen involucrarla, como la presencia de infiltrado inflamatorio adyacente a nervios y ganglios autónomos con aumento de linfocitos T activados.

Hay presencia de anticuerpos contra el tejido nervioso. Estos anticuerpos se asocian con la existencia de neuropatía, pero no está claro su papel etiológico inicial. Podrían ser una respuesta del sistema inmune frente a los nervios lesionados, pero su presencia podría alterar más la integridad y función nerviosa ⁽⁶⁹⁾.

1.3.5 Otras causas de neuropatía

Existen diversas causas que pueden provocar lesión de los nervios periféricos ⁽⁷⁰⁾:

- Medicaciones neurotóxicas.
- Envenenamiento por metales pesados.
- Deficiencia de vitamina B12.
- Enfermedad renal.
- Neuropatía crónica inflamatoria desmielinizante.
- Neuropatías hereditarias.
- Vasculitis.
- Enfermedades malignas (Ej. Carcinoma).
- Infecciones (Ej. VIH).

TABLA 6: CAUSAS DE NEUROPATIA

Causas de neuropatía	
Enfermedades metabólicas	
Diabetes	Mixooedema
Amiloidosis	Porfiria
Uremia	Deficiencia de vitaminas (tiamina, B12, B6, piridoxina)
Fármacos y drogas	
Alcohol	Isoniazida
Citotóxicos	
Nitrofurantoína	
Enfermedades infecciosas o inflamatorias	
Lepra	Polineuropatía crónica inflamatoria desmielinizante
Síndrome de Guillain-Barré	Poliarteritis nodosa
Enfermedades neoplásicas	
Carcinoma de bronquios o gástrico	Linfoma
Enfermedades genéticas	
Charcot-Marie –Tooth	Neuropatías sensoriales hereditarias.

1.3.6 Tipos de Neuropatía

Encontramos diferentes tipos de afectación neuropática en el paciente diabético:

- Neuropatía sensitivo-motora periférica bilateral simétrica crónica.
- Neuropatía motora proximal.
- Neuropatía focal.
- Neuropatía sensitiva aguda dolorosa.
- Neuropatía autónoma.

1.3.6.1 *Neuropatía sensitivo-motora periférica bilateral simétrica distal crónica*

Es la más frecuente de las neuropatías. Predomina la afectación sensitiva, posteriormente mixta (sensitivomotora) y raramente es únicamente motora ⁽⁷¹⁾.

1.3.6.1.1 Sensitiva

Debido a que la afectación del nervio es dependiente de la longitud, habitualmente afecta a las extremidades inferiores, pero en algunas ocasiones también puede haber síntomas en las extremidades superiores.

Cuando la alteración se localiza en el pie, las manifestaciones clínicas suelen ser simétricas y distales, inicialmente en los dedos, progresando en sentido ascendente incluso hasta mitad de la pantorrilla, adoptando una distribución en forma de “calcetín”. Se afectan tanto las fibras cortas y pequeñas (mielinizadas y no mielinizadas de la sensibilidad térmica y dolorosa) como las largas y de mayor diámetro (mielinizadas de la sensibilidad vibratoria y propioceptiva). Los síntomas clínicos pueden variar dependiendo del tipo de fibras que se encuentren alteradas.

El comienzo es insidioso y puede estar presente en más del 10% de los pacientes DM2 en el momento de su diagnóstico. En un 50-70% de los pacientes la neuropatía es asintomática (hipoestesia o anestesia) perdiendo la capacidad protectora. Inicialmente se afectan las fibras más pequeñas no mielinizadas que conducen la sensibilidad térmica y posteriormente las fibras largas mielinizadas que recogen la sensibilidad vibratoria y propioceptiva ⁽⁷²⁾.

El dolor neuropático afecta a un 10-20% de los diabéticos ⁽⁷³⁾, pero su diagnóstico en ocasiones es complejo, porque los síntomas son diversos y difíciles de describir por el paciente:

- Parestesias dolorosas (sensación de pinchazos).
- Sensación de entumecimiento o acorchamiento.
- Hormigueo (como si tuviera insectos por el pie).
- Como si caminara por cristales rotos.
- Sensación de corriente eléctrica o banda ajustada en los pies.
- Alodinia mecánica y térmica (como si tuvieran los pies sumergidos en agua fría o en un bloque de hielo).
- Disestesias desagradables.
- Hiperalgias, fenómeno de sumación (dolor que incrementa frente a un estímulo aplicado de forma repetitiva) y calambres.

Boulton añade a estos síntomas “la inestabilidad”, como resultado de una alteración de la propiocepción y de la función motora ⁽⁵¹⁾. Habitualmente los síntomas son de aparición nocturna y mejoran con la deambulación o el movimiento del pie. No existe una explicación clara del empeoramiento del dolor por la noche, posiblemente esté relacionado con la ausencia de distracciones ⁽⁷⁴⁾, lo que les impide conciliar el sueño empeorando su calidad de vida ⁽⁷⁵⁾.

El modelo desarrollado por Pfeifer y colaboradores ⁽⁷⁶⁾ propone agrupar los síntomas en tres categorías de dolor neuropático: disestesia, parestesia y dolor muscular (tabla 7).

TABLA 7: DESCRIPTORES DEL DOLOR NEUROPÁTICO

Disestesia	Parestesia	Dolor muscular
- Sensación urente	- Pinchazos con agujas.	- Dolor sordo
- Sensación quemadura solar	- Descarga eléctrica	- Calambres nocturnos
- Hormigueo en la piel	- Entumecimiento	- Sensación de banda apretada
- Sensación dolorosa con objetos que normalmente no hacen daño (Ej. Sábanas)	- Como pies en agua helada	- Dolor profundo
	- Como un cuchillo	- Espasmos
	- Dolor insoportable	- Como dolor de muelas
	- Dolor lancinante	

Los síntomas de la NP no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad, ya que pueden desaparecer cuando la degeneración nerviosa progrese o incluso empeorar cuando los nervios se regeneren después de instaurar un tratamiento ⁽⁷⁷⁾.

1.3.6.1.2 Motora

Provoca debilitamiento de la musculatura intrínseca del pie, dando lugar a un desequilibrio entre los músculos agonistas y antagonistas, dando lugar a un desplazamiento de la almohadilla grasa plantar que desencadena en deformidades digitales. Varios autores ^(78,79) han confirmado en pacientes con DM la presencia de una atrofia de la musculatura intrínseca mediante resonancia magnética.

Por otro lado, existe una limitación de la movilidad articular en tres articulaciones: tibioperonea astragalina ⁽⁸⁰⁾, subastragalina ⁽⁸¹⁾ y primera metatarsofalángica ⁽⁸²⁾, posiblemente debido a la glicosilación no enzimática del colágeno tipo 1 que produce un engrosamiento en tendones y capsula articular, lo que provocaría patrones de sobrecarga plantares.

En algunas ocasiones el paciente refiere dificultad para mantener el equilibrio cuando tiene los pies juntos, o incluso ataxia de la marcha cuando camina en la oscuridad por pérdida de la sensibilidad propioceptiva ⁽⁷⁴⁾.

1.3.6.2 *Neuropatía motora proximal de miembros inferiores*

Suele cursar como un cuadro agudo con dolor intenso, punzante o sensación de quemazón en el muslo o en la zona lumbar. Es de afectación predominantemente motora, observando una atrofia y debilidad del cuádriceps y de la musculatura pélvica. Habitualmente en el inicio es unilateral y posteriormente bilateral. Se cree que su origen es inflamatorio con vasculitis o inmunitario. En ocasiones, el cuadro sintomatológico puede autolimitarse en 1-3 años o ser necesario tratarlo con corticoides.

1.3.6.3 *Neuropatía focal*

Se produce como consecuencia de la afectación exclusiva de un solo nervio. Generalmente afecta a pacientes de edad avanzada. Se asocia a dolor que suele resolverse en 6-8 semanas. Es frecuente la afectación de los pares craneales oculomotores (III, IV y VI) o del facial (VII), y al nervio cubital, mediano, femoral, ciático sural y peroneo. Un ejemplo es la

neuropatía por atrapamiento de nervios periféricos como el túnel carpiano, que presenta una prevalencia alta y una edad de aparición más temprana que en la población general.

1.3.6.4 *Neuropatía sensitiva aguda dolorosa*

Ocurre en pacientes con mal control metabólico o en aquellos mal controlados donde se consigue un tratamiento óptimo de forma brusca.

Se presenta como sensación de quemazón en la cara anterior de los muslos y evoluciona hacia dolor intenso que puede extenderse incluso a la cara anterior de toda la pierna, con marcada exacerbación nocturna. Rara vez existe afectación motora, aunque el reflejo aquileo suele estar reducido. Habitualmente los síntomas se resuelven en unos meses⁽⁵¹⁾.

1.3.6.5 *Neuropatía autónoma*

Afecta al sistema nervioso autónomo vasomotor, visceromotor y a las fibras sensoriales que inervan cada órgano. Se manifiesta con la disfunción de uno o más órganos (cardiovascular, gastrointestinal, genitourinario, sudomotor u ocular)⁽⁸³⁾ y puede presentar una clínica evidente o ser subclínica.

Es necesario valorar correctamente los signos y síntomas durante la anamnesis, aunque en muchas ocasiones las manifestaciones clínicas no aparecen hasta bastante tiempo después del diagnóstico de DM.

1.3.6.5.1 Cardiovascular

La prevalencia estimada de neuropatía cardiovascular es de 20% en pacientes con DM y aumenta hasta el 65%-70% en pacientes de edad avanzada, con diabetes de larga evolución mal controlada y otras comorbilidades (hipercolesterolemia, hipertensión arterial y obesidad). Se ha descrito afectación en pacientes con síndrome metabólico e intolerancia a la glucosa (sin diabetes mellitus establecida), lo que indicaría un daño progresivo desde el mismo momento que comienzan las alteraciones metabólicas.

Las manifestaciones clínicas incluyen intolerancia al ejercicio, isquemia silente, taquicardia sinusal inapropiada, hipotensión ortostática y postprandial, trastorno de la función diastólica y muerte súbita, entre otros.

La hipotensión ortostática aparece en el 6-18% de los pacientes y suele ser el primer indicativo de afectación cardiovascular ⁽⁸⁴⁾. La hipotensión postprandial es secundaria al daño en la inervación del lecho esplácnico y los síntomas inicialmente son después de comidas copiosas, pero posteriormente, cuando progresa la enfermedad, aparece después de cualquier tipo de alimentación.

La presencia de neuropatía autonómica cardiovascular se asocia a un riesgo relativo de mortalidad de 1,55-3,65 ⁽⁸⁵⁾, con un mayor riesgo de muerte súbita y una alta prevalencia de enfermedad coronaria y de disfunción del ventrículo izquierdo ⁽⁸³⁾.

1.3.6.5.2 Gastrointestinal

Causa alteración de la motilidad gastrointestinal que a su vez puede estar asociada a síntomas gastrointestinales, pobre control glucémico, alteración de la absorción de nutrientes y alteración de la presión arterial postprandial.

Las manifestaciones esofágicas de la neuropatía diabética como el peristaltismo anormal, las contracciones espontáneas y la alteración del tono del esfínter esofágico inferior, provocan reflujo esofágico y disfagia.

La velocidad de vaciado gástrico es fundamental en el control de la glucemia y en la respuesta de la hormona incretina que interviene en el control glucémico. La gastroparesia, definida como un retraso del vaciado gástrico sin causa obstructiva, es la manifestación más importante en la neuropatía autónoma gastrointestinal, afectando al 30-50% de los pacientes con diabetes DM1 o DM2 ⁽⁸⁶⁾. El principal síntoma asociado es la plenitud postprandial, siendo más frecuente en pacientes que presentan un mal control metabólico. Para el diagnóstico de gastroparesia es necesario medir el vaciado gástrico a través de gammagrafía o ecografía si el contenido es líquido o semilíquido ⁽⁸⁶⁾.

Con frecuencia existe afectación del intestino grueso y delgado y de la movilidad anorectal. La diarrea aparece en un 20% de los pacientes diabéticos y refleja un tránsito rápido o lento, complicado habitualmente, por un sobrecrecimiento bacteriano. La incontinencia fecal nocturna se relaciona con una reducción del tono del esfínter anal interno. El estreñimiento también se ha descrito en un 60% de diabéticos de larga evolución.

La clínica del paciente permite sospechar la existencia de una neuropatía autónoma gastrointestinal y por ello es necesario realizar una detallada anamnesis explorando posibles signos de afectación digestiva. El *Diabetes Bowel Symptom Questionnaire* (DBSQ) es un

cuestionario validado sobre síntomas gastrointestinales (dolor o distensión abdominal, disfagia, diarrea, náuseas o vómitos, estreñimiento, reflujo...) sufridos en los tres últimos meses ⁽⁸⁷⁾ que ayuda a una aproximación al diagnóstico.

1.3.6.5.3 Urinario

La neuropatía diabética con frecuencia produce disfunción de la vejiga por alteración del musculo detrusor y de los receptores uroteliares. Su prevalencia se estima entre el 43% y el 87% en DM1 y el 25% en DM2, existiendo una correlación entre neuropatía periférica y cistopatía del 75-100% ⁽⁸⁶⁾.

El principal síntoma en la mujer es la incontinencia urinaria. Existe una asociación significativa entre ésta y la duración de la diabetes, neuropatía periférica y retinopatía. Para facilitar su estudio se dispone del cuestionario ICIQ-SF validado en castellano ⁽⁸⁸⁾.

En el hombre es más frecuente presentar síntomas del tracto urinario inferior, principalmente en la DM1, afectando a cerca del 20% de los pacientes según el estudio "Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC), donde determinaron una relación significativa con la disfunción eréctil. Sin embargo, en este estudio no se observó relación entre los problemas genitourinarios y el control glucémico medido con la HbA1c ⁽⁸⁹⁾. La clínica más habitual es disuria, nicturia e incompleto vaciado de la vejiga, aunque también puede aparecer cistitis de repetición o incontinencia urinaria de urgencia.

Es importante preguntar en la anamnesis acerca de la presencia de estos síntomas para poder detectar esta complicación de forma temprana. La infección del tracto urinario debe ser diagnosticada con un cultivo, siendo especialmente esos pacientes susceptibles a infecciones por Escherichia Coli.

La vejiga neurógena existe una pérdida del funcionamiento normal de ésta por lesiones de una parte del sistema nervioso. Una vejiga neurógena puede ser de baja actividad (hipotónica), siendo incapaz de contraerse (no contráctil) y de vaciarse adecuadamente, o puede ser hiperactiva (espástica), vaciándose por reflejos incontrolados. Se diagnostica mediante test urodinámicos como la cistomanometría, el estudio miccional de presión del flujo o las pruebas electrofisiológicas.

1.3.6.5.4 Genital

La disfunción eréctil y la sequedad vaginal que impiden una satisfactoria relación sexual, suelen ser los problemas más frecuentes entre la población diabética con neuropatía autonómica.

La prevalencia entre hombres diabéticos de disfunción eréctil varía de un 35% a un 90%, dependiendo de la población estudiada y el método utilizado para su medición. Además, es un buen predictor de riesgo cardiovascular y un factor independiente de enfermedad arterial coronaria y de mortalidad por enfermedad cardiovascular.

1.3.6.5.5 Sudomotor

Las glándulas sudoríparas están inervadas por fibras largas, finas y amielínicas del Sistema Simpático, que se dañan en fases tempranas de la diabetes, dando lugar a hiposudoración o anhidrosis en extremidades inferiores, con la consiguiente aparición de grietas en los pies que pueden ser la puerta de entrada de una infección. Por ello, la ADA y el grupo de Investigación de Toronto recomienda valorar esta sequedad de la piel ^(86,90). Para detectar una disminución de la sudoración existen varios test que han demostrado fiabilidad, destacando el Sudoscan® y Neuropad®. El hecho de que la disfunción sudomotora esté documentada en pacientes con intolerancia a la glucosa ⁽⁹¹⁾, hace que algunos autores sugieran utilizar estas herramientas como prueba para un cribado inicial y en caso de obtener resultados alterados, llevar a cabo una valoración neuropática más completa ⁽⁹²⁾.

Paradójicamente la disminución de la sudoración en los pies de los pacientes con neuropatía diabética se asocia a un exceso de sudoración en otros lugares como la cara o el cuello de forma compensatoria ⁽⁹³⁾.

La disfunción vasomotora también puede producir una artropatía de Charcot o un edema neuropático en las extremidades inferiores por disfunción de los shunts arteriovenosos.

1.3.7 Exploración de la neuropatía

La ADA en 2016 recomienda ⁽³³⁾:

- Cribado de polineuropatía distal simétrica mediante pruebas clínicas simples, en el momento del diagnóstico de DM2, a los 5 años del diagnóstico de DM1, y a partir de

ese momento al menos anualmente. (Recomendación B). Una vez diagnosticada la neuropatía sensitiva, la exploración se repetirá cada 3-6 meses ⁽⁹⁴⁾.

- La electrofisiología raramente es necesaria, excepto en situaciones donde la clínica sea atípica (Recomendación E).
- Cribado de signos y síntomas de neuropatía autónoma cardiovascular en el momento del diagnóstico de DM2, a los 5 años del diagnóstico de DM1. Normalmente no son necesarias pruebas especiales (Recomendación B).
- Tratar los síntomas específicos relacionados con la polineuropatía distal simétrica y neuropatía autónoma para mejorar la calidad de vida del paciente (Recomendación E).

La exploración de la neuropatía periférica y autonómica no es sencilla, requiere tiempo en consulta, disponibilidad del instrumental necesario y experiencia en su manejo. Además, los criterios de exploración en algunos casos no tienen suficiente consenso, lo que dificulta la comparabilidad de los resultados obtenidos.

1.3.7.1 *Neuropatía sensitiva*

La ADA recomienda valorar la sensibilidad al dolor con el pinprick, la sensibilidad vibratoria con el diapasón de 128 Hz y la sensibilidad de la presión con el monofilamento de 10 gr ^(33,90).

1.3.7.1.1 Sensibilidad a la presión

La ADA, Canadian Diabetes Association (CDA) y el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), recomiendan la utilización del monofilamento en la exploración del pie diabético ⁽⁵⁰⁾. Es considerado por muchos estudios la herramienta más adecuada para realizar un cribado neuropático ^(50,95), aunque otros autores abogan por el uso del diapasón como herramienta de mayor valor predictivo ⁽⁹⁶⁾.

Se trata de un filamento de nylon que ejerce una presión sobre la piel cuando es flexionado, estableciendo el umbral de pérdida de sensibilidad protectora ^(97,98). Birke y Sims ⁽⁹⁹⁾ determinaron el grosor del monofilamento de 5.07mm de diámetro como el más adecuado para detectar el grado de sensibilidad protectora en pacientes con neuropatía por diabetes o lepra. Desde entonces, varios estudios ^(97,98) han señalado que la presión de 10 gr ejercida por el monofilamento 5.07 es la más adecuada, a pesar de que otros autores creen que el monofilamento 4.21 es más preciso ⁽¹⁰⁰⁾.

Se trata de un instrumento de fácil manejo y económico, aunque la durabilidad es corta ⁽¹⁰¹⁾, con lo que es necesario recambiarlo para no alterar los resultados. Muchos son los estudios que han determinado la fiabilidad de esta herramienta en el cribado de neuropatía en relación con otras pruebas diagnósticas ^(102,102-109). Es utilizado como predictor de riesgo de úlceras y amputación, de manera que cuando el paciente no detecta el monofilamento existe un riesgo de hasta cinco veces de ulceración (OR 5,4; IC 95%: 2,6-11,6; $p < 0,001$) ⁽⁹⁴⁾, aunque Miranda-Palma y colaboradores ⁽¹¹⁰⁾ creen que el monofilamento no es adecuado para identificar este riesgo por su baja sensibilidad.

Sin embargo, a pesar de su extendido uso, existe una gran variabilidad en la sensibilidad y especificidad de esta herramienta debido a las diferentes metodologías utilizadas en los estudios llevados a cabo (tipo de paciente, número de zonas exploradas, tipo de monofilamento...), encontrando un rango de sensibilidad del 57% al 93%, una especificidad del 75% al 100%, un valor predictivo positivo del 84% al 100% y un valor predictivo negativo del 36% al 94% ^(109,111). La reproductibilidad de la prueba también es variable, moderada o alta, en función de la metodología empleada por los autores ⁽¹⁰⁹⁾.

No existe un consenso sobre las áreas del pie que deben ser valoradas. El número de zonas que se recomienda explorar oscila entre tres y quince. En individuos normales la sensibilidad al monofilamento es mayor en el dorso del pie y menor en el talón y por ello la gran mayoría de las recomendaciones consideran que la exploración de cuatro puntos distales en la planta del pie representa la exploración óptima, aunque si se aumenta el número de zonas mejora la sensibilidad de la prueba.

Áreas de exploración

The International Working Group on Diabetic Foot (IWGDF) ⁽¹¹²⁾ recomienda en 2012 la exploración de tres zonas en cada pie: primera y quinta cabeza metatarsal y zona plantar del primer dedo. La ADA en 2008 ⁽¹¹³⁾, la guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2 del Ministerio de Sanidad ⁽⁷¹⁾ y la Red de Grupos de estudio de la Diabetes en Atención primaria de la salud (grupo REDGEDAPS) ⁽¹¹⁴⁾, recomiendan examinar cuatro zonas en cada pie: primera, tercera y quinta cabeza metatarsal y zona plantar del primer dedo. Forouzankeh ⁽¹¹⁵⁾ realiza la prueba en 6 zonas de cada pie y otras guías recomiendan valorar 10 zonas ^(98,105,116,117) porque incluye mayor número de dermatomas (1º, 3º y 5º dedo; bajo 1º, 3º y 5º cabeza metatarsal; zona medial y lateral del mediopié, zona plantar del talón y zona dorsal del mediopié) aumentando la sensibilidad y especificidad de la prueba. El documento de consenso CONUEI

⁽⁹⁴⁾ aconseja explorar 11 zonas, en la cara plantar de talón, arco plantar (lateral y medial), cabezas de 1º, 3º y 5º metatarsiano, pulpejos de 1º, 3º y 5º dedos, dedo y dorso del pie entre el 1º y el 2º dedos. Modawal y colaboradores ⁽¹⁰⁶⁾ añade la exploración de tres zonas, con un total de quince, para detectar neuropatías más incipientes mejorando la especificidad diagnóstica.

Interpretación de los resultados

El número de zonas alteradas para considerar la prueba patológica también varía dependiendo de las diferentes guías y estudios consultados. Muchos de ellos consideran suficiente para el diagnóstico de neuropatía la ausencia de percepción de presión en un solo punto o área ^(100,104,105,108,110,111,118), mientras que guía IWGDF ⁽¹¹²⁾ cataloga neuropatía cuando no se detectan dos áreas de tres exploradas y otros autores ^(94,106,117) cuando no se percibe el monofilamento de nylon en cuatro o más sitios de los valorados.

TABLA 8: DIFERENTES INTERPRETACIONES DE LA TÉCNICA CON MONOFILAMENTO 5.07.

Estudios	Nº de sitios valorados en cada pie	Nº de sitios alterados para diagnóstico de NP	Sensibilidad	Especificidad
Miranda-Palma et al.	4	1/4	86	58
Lee et al.	10	1/10	93.1	100
Kamei et al.	3	1/3	30.0	92.9
Boyko et al.	9	1/9	-	-
McGill et al.	5	1/5	83	77
Armstrong et al.	10	4/10	97	83
Forouzandeh et al.	6	1/6	-	-
Modawal et al.	15	4/15	-	-

Gin y colaboradores sugieren que el monofilamento es útil para identificar únicamente pacientes de muy alto riesgo, debiendo utilizar otros métodos diagnósticos como el biotensiometro para identificar a pacientes de menor riesgo ⁽¹¹⁹⁾.

La mayoría de las guías recomiendan la utilización de dos pruebas en la valoración de la neuropatía sensitiva, el monofilamento combinado con otra prueba diagnóstica ^(50,90,113,114) para obtener una mayor sensibilidad. La combinación más recomendable es la valoración de la

sensibilidad a la presión (monofilamento) y la vibración (diapasón o biotensiometro) ^(112,120,121), ya que mejora la fiabilidad de los resultados y predice mejor la aparición de úlceras.

La presencia de dos pruebas alteradas tiene alta sensibilidad y por tanto disminuye la probabilidad de falsos negativos, es decir, evita que pacientes con neuropatía no sean diagnosticados. Ninguna prueba anormal descartaría afectación neuropática ⁽¹¹³⁾.

1.3.7.1.2 Sensibilidad vibratoria

Esta sensibilidad valora los corpúsculos de Meisner, Merkel, Pacini y Ruffini, y las fibras mielinizadas largas y de grueso calibre (A β). Se explora a través de un diapasón que se coloca sobre las prominencias óseas. La ADA ⁽⁹⁰⁾ recomienda su exploración en la zona distal del primer dedo sin especificar la localización exacta en el mismo. Perkins y Bakker ^(112,122) aconsejan colocar el diapasón sobre la zona dorsal de la articulación interfalángica y sobre los maléolos. El estudio reciente de Takahara ⁽¹²³⁾ indica que el maléolo medial, el primer y el quinto dedo son las zonas más adecuadas para la exploración, pero el estudio de O'Brien ⁽¹²⁴⁾ defiende que la mejor localización para valorar la sensibilidad vibratoria es el dorso del primer dedo, a nivel del pliegue proximal de la uña.

Cuando éste no está graduado, se considera patológico si el paciente no siente la vibración en el dedo mientras que el examinador continúa percibiéndola en la mano ⁽¹¹³⁾, considerando riesgo de ulceración, cuando el paciente no percibe vibración en dos de las tres veces testadas ⁽¹¹²⁾. Oyer y colaboradores ⁽¹²⁵⁾ determinan la existencia de riesgo de ulceración cuando el paciente nota la vibración ≤ 4 segundos. Si se utiliza un diapasón graduado, se considera normal un valor medio por encima de 6 en pacientes menores de 60 años y por encima de 4 en pacientes mayores de 60 años.

La imposibilidad de notar el diapasón en la zona dorsal del primer dedo tiene el mismo significado que no percibir el monofilamento 5.07 ⁽⁷⁴⁾.

1.3.7.1.3 Sensibilidad dolorosa

Discrimina el estímulo a través de las terminaciones libres y los nociceptores. El estudio de Perkins ⁽¹²²⁾ encontró esta prueba adecuada para el cribado de neuropatía en pacientes con DM. Se utiliza una punta metálica no punzante para no lesionar al paciente, colocándola en los diferentes dermatomas del pie.

El área recomendada para la exploración es la zona dorsal del primer dedo, a nivel de la articulación interfalángica o pliegue ungueal. La ausencia de sensibilidad dolorosa en este

punto indicaría que se trata de un paciente con riesgo de complicaciones neuropáticas ⁽¹¹³⁾. Algunos autores indican la importancia de explorar también la zona plantar del primer dedo, la primera y la quinta cabeza metatarsal ⁽¹²⁶⁾ o las áreas plantares exploradas con el monofilamento para mejorar la sensibilidad de la prueba.

1.3.7.1.4 Sensibilidad térmica

La sensación de calor se transmite por fibras amielínicas y corpúsculos de Ruffini, mientras que el frío se transmite por fibras mielínicas, amielínicas del tipo C y corpúsculos de Krause.

Se puede valorar con distintos dispositivos: barra térmica, termoskin o roll temp, o tubos de ensayo con agua a diferentes temperaturas, aplicándolos de forma alterna en los distintos dermatomas del pie. El termoskin permite explorar esta sensibilidad con dos temperaturas prefijadas, 25º y 40º. Se considera que la sensibilidad está alterada cuando el paciente no es capaz de discriminar si la temperatura aplicada es fría o caliente.

1.3.7.1.5 Sensibilidad táctil

Valora los corpúsculos de Merkel. La exploración se realiza con una torunda de algodón sobre zona dorsal y plantar del primer dedo, y la primera y quinta cabeza metatarsal, considerando que esta alterada cuando el paciente no es capaz de detectar este estímulo sobre la piel.

1.3.7.2 Neuropatía motora

La neuropatía motora es la responsable de la presencia de deformidades en el pie que convierten a éste más susceptible a presentar úlceras cutáneas. Es debido a un desequilibrio entre musculatura intrínseca del pie, flexora y extensora (lumbricales e interóseos), dando lugar a deformidades digitales ⁽⁷⁸⁾ y alteraciones de la huella plantar.

Es frecuente que los pacientes diabéticos presente una alteración en la posición del pie debido a la afectación de los nervios motores ^(127,128) y esto puede valorarse mediante el “Foot posture index” (FPI) o mediante el análisis de la huella plantar (*Tabla 10*).

La altura del escafoides también nos permite conocer la posición del pie, determinando la presencia o no de excesiva pronación del mismo. La caída del escafoides o “navicular drop” definido por Brody ^(129,130) se calcula comparando la distancia entre la

tuberosidad más prominente del escafoides y el suelo en bipedestación y posteriormente en posición relajada.

La articulación tibioperonea astragalina, articulación subastragalina ⁽⁸¹⁾ y 1ª articulación metatarsofalángica ⁽⁸²⁾ pueden también tener limitada su movilidad lo que ayuda a aumentar la deformidad y favorecer el exceso de presión en determinadas áreas del pie y por tanto la ulceración.

Los reflejos tendinosos profundos están reducidos o ausentes en los pacientes con neuropatía, siendo muy frecuente en aquellos que presentan más de 15 años de evolución de la enfermedad ⁽⁷⁴⁾.

TABLA 9: PARÁMETROS UTILIZADOS PARA VALORAR LA PRESENCIA DE DEFORMIDADES EN EL PIE.

Autor/es y año	Parámetro medido	Valores
Índice postura del pie (FPI)		
Redmond et al ⁽¹³¹⁾ (2006)	Método observacional de clasificación de la postura estática del pie.	Puntuación 0-5: Pie normal
Redmond et al ⁽¹³²⁾ (2008)		Puntuación: 6-9: Pie pronado Puntuación >=10: Altamente pronado Puntuación -1 a -4: Pie supinado Puntuación: -5 a -12: Altamente supinado
Caída del escafoides (Navicular drop)		
Brody et al ⁽¹²⁹⁾ (1982) Muller et al ⁽¹³⁰⁾ (1993)	Diferencia entre la medición de la tuberosidad medial del escafoides en posición neutra y en posición relajada del pie.	Valores normales: 6-9 mm Valores >9 mm: Pie pronado Valores <6 mm: Pie supinado
Índice del Arco (Arch Index-AI)		
Cavanagh y Rodgers ⁽¹³³⁾ (1987)	Proporción entre las áreas de contacto de las diferentes partes de la huella plantar excluyendo los dedos.	Valores 0,21<AI<0,26: Pie normal Valores <=0,21: Arco alto Valores >=0,26: Arco bajo
Índice de Chippaux-Smirak (ICS)		
Chippaux-Smirak et al	Porcentaje calculado al dividir la anchura máxima del arco y la del antepié.	Cavo 0% Normal 0,1-29,9% Intermedio 30-39,9% Bajo 40-44,9% Plano >=45%

Autor/es y año	Parámetro medido	Valores
Índice de Staheli		
Staheli et al ⁽¹³⁴⁾ (1987)	Proporción entre la anchura máxima del itmo y la anchura máxima del talón.	Pie normal: 0,30-1 Pie cavo <0,30 Pie plano >1
Índice de Hernández Corvo		
Hernández Corvo et al ⁽¹³⁵⁾ (1989)	Determinación de la tipología del pie según mediciones realizadas sobre la huella plantar ("medida fundamental").	Pie plano (0-34%) Pie plano/normal (35-39%) Pie normal (40-54%) Pie normal/cavo (55-59%) Pie cavo (60-74%) Pie cavo fuerte (75-84%) Pie cavo extremo (85-100%)

1.3.7.3 Neuropatía Autónoma

Se manifiesta con la disfunción de uno o más órganos (cardiovascular, gastrointestinal, genitourinario, sudomotor u ocular) ⁽⁸³⁾.

1.3.7.3.1 Sistema cardiovascular

Las manifestaciones clínicas de la neuropatía cardiovascular son la presencia de taquicardia, intolerancia al ejercicio, hipotensión ortostática e isquemia miocárdica silenciosa.

Algunos signos como la taquicardia, el ortostatismo o la intolerancia al ejercicio pueden ser fácilmente evaluados mediante la historia clínica, mientras que otros requieren de un examen físico que permita evaluar el funcionamiento del sistema cardiovascular. La variación de la frecuencia cardíaca durante la respiración profunda y la maniobra de Valsalva, son índices de la función parasimpática, mientras que la presión ortostática, la respuesta de la presión arterial a la maniobra de Valsalva y la distensión muscular isométrica sostenida, son indicios de la función simpática.

La ADA y la ANA recomiendan tres pruebas de las describas por Ewing ⁽¹³⁶⁾ para su diagnóstico. Las pruebas recomendadas son la prueba de respiración profunda, la maniobra de Valsalva y la prueba de ortostatismo.

1.3.7.3.2 Sistema sudomotor

Se valora la presencia de alteraciones de la sudoración con el test Neuropad®. Este test ha sido comparado con otras herramientas usadas en el cribado de pacientes diabéticos como el cuestionario Neuropathy Disability Score (NDS), Michigan Neuropathy Screening Instrument-Questionnaire (MNSI) o el Diabetic Neuropathy Index⁽⁹³⁾.

También se han comparado sus indicadores de validez con otras exploraciones neuropáticas como el uso del biotensiómetro, encontrando en relación a éste, que la sensibilidad del Neuropad® es mayor (97,8% vs 78,9%) y la especificidad es menor (67,2% vs 85,9%)⁽¹³⁷⁾.

Tiene una alta reproductibilidad, una sensibilidad de 65.1-100%, un valor predictivo negativo de 63-100%, con una moderada especificidad de 32-78.5% y un valor predictivo positivo de 23.3-93.2% para el diagnóstico de neuropatía periférica⁽¹³⁸⁾. En la siguiente tabla se puede observar la sensibilidad y especificidad del Neuropad® para la determinación de NP y neuropatía autónoma según diferentes autores⁽⁸⁶⁾ (tabla 11).

Se ha encontrado asociación entre la respuesta al cambio de color del Neuropad® y otros test específicos de valoración autonómica cardiovascular, como la variabilidad del ritmo cardiaco con la respiración profunda o la hipotensión ortostática⁽⁹²⁾, lo que ha hecho sugerir a algunos autores su utilización como herramienta de cribado de afectación cardiovascular.

TABLA 10: SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL NEUROPAD®.

Autor	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Neuropatía periférica		
Liatis et al.	86	67
Spallone et al.	85	31
Papanas et al.	94	70
Papanas et al.	95	68
Quattrini et al.	85	45
Neuropatía Autónoma		
Liatis et al.	59	46
Spallone et al.	82	27

Además en el estudio realizado por Papanas ⁽¹³⁹⁾ se observó una buena reproducibilidad interobservador con un acuerdo en el diagnóstico entre dos examinadores distintos de un 98%.

Otro aspecto a tener en cuenta es que un tercio de los pacientes con exploración neurológica normal presentan alterada la prueba de Neuropad[®], lo que ha sugerido que podría existir una afectación sudomotora en las primeras fases de una neuropatía, considerando la posibilidad de utilizar este test en la detección temprana de la misma ^(138,140). Además, se ha encontrado una relación significativa entre la alteración de la sudoración con el Neuropad[®] y la limitación de la movilidad articular del tobillo ⁽¹⁴¹⁾ y el aumento de temperatura ⁽¹⁴²⁾ que se asocia a un mayor riesgo de ulceración.

1.4 CUESTIONARIOS PARA LA VALORACIÓN DE LA NEUROPATÍA

Actualmente disponemos de diversas escalas que permiten valorar la neuropatía en pacientes con DM, pero pocas son las que valoran síntomas sensitivos, motores y autónomos. Muchas de ellas están compuestas por dos cuestionarios, uno que explora la sintomatología sensitiva y otro formado por pruebas clínicas para examinar la presencia o no de neuropatía. Su uso requiere bastante tiempo debido a que la mayoría de ellos son cuestionarios realizados por el explorador y no son autoadministrados, con lo que no reduce el tiempo de consulta.

Solo está validada en español el Douler Neuropathique 4 (DN4), no pudiendo utilizar el resto de escalas en pacientes de habla hispánica. Tiene el inconveniente de que está validado para dolor neuropático en general, no siendo específico de diabetes y además no valora la presencia de neuropatía motora ni autónoma.

Los cuestionarios utilizados para la valoración de neuropatía son:

- Neurological Symptom Score (NSS)
- Diabetic Neuropathy Symptom Score (DNS)
- Diabetic Neuropathy Examination (DNE)
- Neuropathy Disability Score (NDS)
- Neurological Disability score
- Neuropathy Total Symptom Score-6

- Toronto Clinical Neuropathy Score Douler Neuropathique en 4 Questions (DN4) y DN4-interview
- Michigan Neuropathy screening instrument (MNSI)
- The survey of Autonomic Symptoms (SAS)
- Michigan Diabetic Neuropathy Score (MDNS)
- Neuropathy Symptom Profile (NPS)
- Total Neuropathy score (TNS)
- Neuropathy impairment score in the lower limbs (NIS-LL)

1.4.1 Neurological Symptom Score (NSS)

Fue desarrollado por Dyck y ha sido utilizado en numerosos estudios de polineuropatía diabética. Se trata de un cuestionario que valora la neuropatía de forma general, no solo a nivel de miembro inferior. Consta de 17 ítems, 8 valoran la presencia de debilidad muscular, 5 las alteraciones sensitivas y 4 la presencia de síntomas autonómicos. Los ítems ausentes tienen una puntuación de 0 y los presentes una puntuación de 1. La puntuación máxima es 17.

1.4.2 Diabetic Neuropathy Symptom Score (DNS)

El DNS consta de 4 preguntas que exploran la presencia de síntomas sensitivos durante al menos dos semanas (propiocepción, quemazón, dolor, entumecimiento y hormigueo en los pies o piernas). La puntuación máxima es de 4 puntos, pero una puntuación entre 1 y 4 indicaría presencia de PNP.

Meijer y colaboradores⁽¹⁴³⁾ validaron esta escala para discriminar entre pacientes con y sin neuropatía, utilizando la escala DNE, la exploración con el monofilamento Semmes-Weinstein y el biotensiometro en 73 pacientes con diabetes. Fue comparada con el NSS y la correlación entre ambos cuestionarios fue alta.

Esta escala ha sido usada en diferentes estudios⁽¹⁴⁴⁻¹⁴⁸⁾ sobre neuropatía periférica.

Tiene la ventaja de ser rápida y fácil de realizar⁽¹⁴⁹⁾, y presenta una aceptable sensibilidad (53,6%) y especificidad (55,17%) cuando se compara con el biotensiometro⁽¹⁴⁵⁾. Sin embargo, a diferencia de otras escalas no valora la presencia de neuropatía motora y autonómica.

1.4.3 Diabetic Neuropathy Examination (DNE)

El DNE es una adaptación del Neuropathy Disability Score (NDS) realizada en 2000 por Meijer y colaboradores⁽¹⁵⁰⁾ y específica para el diagnóstico de polineuropatía diabética.

Esta herramienta de valoración está compuesta de 8 exploraciones clínicas, con una puntuación máxima de 16 puntos. La valoración se basa en la exploración y no en preguntas realizadas al paciente.

Para su validación se utilizó el monofilamento y el biotensiometro en 73 pacientes con diabetes tipo 1 y 2, encontrando una concordancia inter e intraobservador y una reproductibilidad buena. Cuando se utiliza junto con el DNS ayuda a evaluar la polineuropatía incluso en polineuropatía subclínica, aunque el estudio de conducción nerviosa es la prueba más precisa⁽¹⁴⁷⁾.

Diversos autores han demostrado su eficacia en el diagnóstico de polineuropatía⁽¹⁵¹⁾ y por ello ha sido utilizada en muchos estudios⁽¹⁵²⁻¹⁵⁴⁾ como herramienta de medición.

1.4.4 Neuropathy Disability Score (NDS)

La escala NDS está constituida por la valoración de 4 pruebas clínicas diferentes: sensibilidad vibratoria con el diapasón de 128 Hz; pinprick, temperatura en el primer dedo y valoración de reflejos y ha sido modificada por Boulton en 2004⁽¹⁵⁵⁾. Las sensibilidades conservadas se puntúan con 0 y las ausentes o reducidas con 1 en cada pierna. Los reflejos se valoran en cada pierna con 0 si son normales, 1 presentes con refuerzo y 2 si se encuentran ausentes. La puntuación máxima alcanzada es 10, definiendo la polineuropatía clínica cuando encontramos una puntuación superior a 2^(145, 156).

Bedi y colaboradores⁽¹⁴⁵⁾ compararon la sensibilidad, especificidad y eficacia en el diagnóstico de PN de diferentes escalas (DNS, DNE, NSS y NDS) con estudios de conducción nerviosa y encontraron que el NDS (Neuropathy Disability Score) era la escala más fiable para la detección y clasificación de la polineuropatía diabética porque presentaba una sensibilidad del 92,31%, una especificidad del 47,62% y una eficacia diagnóstica del 77%.

El NDS presenta una alta correlación con la edad, duración de la diabetes, HbA1c, presencia de microalbumina y de retinopatía⁽¹⁵⁷⁾. El estudio de Abbott⁽¹⁵⁸⁾ realizado en Inglaterra con una muestra de 9710 pacientes se determinó que este cuestionario era una

herramienta útil para determinar el riesgo de ulceración, estableciendo un riesgo elevado si la puntuación del NDS era igual o mayor de 6.

1.4.5 Neurological Disability Score

Realizada por Dyck y colaboradores ⁽¹⁵⁹⁾ para medir el estado de la polineuropatía en pacientes diabéticos. Se ha demostrado su utilidad en pacientes con neuropatía leve y moderada con poca debilidad en la zona distal. Se exploran los nervios craneales, debilidad muscular, reflejos y sensibilidades de presión, dolor, vibración y propiocepción en el primer dedo. Puntúa cada ítem de 0 (ausencia de déficit) a 4 (déficit grave). Esta escala neuropática ha sido usada en la valoración de polineuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas como el Guillain-Barré ⁽¹⁶⁰⁾.

1.4.6 Neuropathy Total Symptom Score-6

Fue desarrollado y validado por Bastyr ⁽¹⁶¹⁾ en 2005 para valorar la intensidad y frecuencia de los síntomas sensitivos de la polineuropatía diabética después de administrar tratamientos farmacológicos en ensayos clínicos.

El Neuropathy Total Symptom Score-6 (NTSS-6) consta de 6 preguntas realizadas al paciente para explorar síntomas como hormigueo, quemazón, opresión, ardor y calambres. Se validó con 205 pacientes en 10 centros diferentes, encontrando una buena consistencia interna, reproductibilidad y validez de constructo. La puntuación del cuestionario es de 0 a 21,96. Valora la frecuencia de cada síntoma en “nunca”, “ocasional”, “frecuente” y “casi continuo”. Una puntuación mayor de 6 indicaría la presencia clínica de síntomas neuropáticos.

Ha sido usado en diversos ensayos clínicos ⁽¹⁶²⁻¹⁶⁸⁾ para medir los cambios de sintomatología sensitiva a lo largo del tiempo.

1.4.7 Toronto Clinical Neuropathy Score

El Toronto Clinical Neuropathy Score fue validado por Bril y colaboradores ⁽¹⁶⁹⁾ para medir los cambios clínicos asociados con la progresión de la polineuropatía y clasificar la gravedad de ésta. Compuesta por una puntuación de síntomas sensitivos, otra puntuación de pruebas clínicas de sensibilidad y una última puntuación de reflejos. El máximo obtenido puede ser 19. Respecto a los síntomas sensitivos, explora la presencia de alteraciones en

miembros inferiores (dolor, entumecimiento, hormigueo, debilidad, y ataxia) y en extremidades superiores, graduándolos en ausentes (0 puntos) o presentes (1 punto). En relación a las pruebas de sensibilidad examina el dolor, presión, temperatura, vibración y posición, clasificándolos en normales (0 puntos) o anormales (1 punto). Finalmente valora el reflejo aquileo y rotuliano como normales (0 puntos), reducidos (1 puntos) o ausentes (2 puntos).

Posteriormente Brill ⁽¹⁷⁰⁾ en 2009 validó el Modified Toronto Clinical Neuropathy Score (mTCN) en 65 pacientes para graduar mejor la neuropatía en estadios iniciales y eliminar las pruebas de reflejo, ya que estos se encontraban alterados en las últimas etapas de la neuropatía y su resultado es dependiente de la edad del paciente y del explorador. Los síntomas valorados son los mismos que el TCN, pero se cuantifican en ausentes (0 puntos), presentes pero sin interferir en las actividades de la vida diaria ni en el bienestar del paciente (1 punto), presentes con interferencia en el bienestar pero no en las actividades diarias (2 puntos) y presentes con interferencia en ambos (3 puntos). Las pruebas clínicas de sensibilidad son valoradas como normales (0 puntos), reducida solo en el primer dedo (1 punto), reducida en todos los dedos (2 puntos) y reducida o ausente en todo el pie (3 puntos). La puntuación máxima es 33.

Recientemente esta escala modificada ha sido traducida y validada al japonés para su uso en este idioma ⁽¹⁷¹⁾.

El TCN ha sido usado en muchos estudios ⁽¹⁷²⁻¹⁸⁰⁾ para diagnosticar la presencia de polineuropatía diabética en estadios tempranos, siendo una de las mejores escalas para el estudio de la neuropatía ⁽¹⁸¹⁾.

1.4.8 Douler Neuropathique en 4 Questions (DN4) y DN4- interview

Bouhassira y colaboradores ⁽¹⁸²⁾ crearon y validaron el DN4 en 2005 para el estudio del dolor neuropático. Sin embargo, no fue validada en pacientes diabéticos hasta 2011 por Spollane ⁽¹⁸³⁾, quien llevó a cabo un estudio en 158 pacientes con DM1 y DM2 donde midió la polineuropatía sensitivomotora mediante el cuestionario MNSI y MDNS, la vibración con el biotensiometro, la percepción de la temperatura y la realización de estudios de conducción nerviosa.

El DN4 es una herramienta formada por 10 preguntas agrupadas en 4 apartados: siete preguntas relacionadas con el dolor, dos preguntas que valoran la presencia de hipoestesia y una pregunta sobre la existencia o no de alodinia.

Pérez y colaboradores ⁽¹⁸⁴⁾ validaron el DN4 en lengua castellana para el estudio de síndromes dolorosos asociados a neuropatía en pacientes de habla hispánica.

Se ha usado en varios estudios para determinar la prevalencia de diabetes ^(185,186).

1.4.9 Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)

Moghtaderi y colaboradores ⁽¹⁸⁷⁾ validaron este instrumento clínico para el estudio de polineuropatía diabética en 176 pacientes con DM2. Se trata de una herramienta útil para el cribado de neuropatía, ya que permite detectar aquellos pacientes a los que se les debe solicitar un estudio electrofisiológico para su confirmación diagnóstica ⁽¹⁸⁸⁾.

Esta escala se basa en la suma de la puntuación obtenida en un autocuestionario de 15 preguntas sobre síntomas sensitivos, la puntuación alcanzada mediante la observación y la obtenida durante exploración del examinador. En la exploración se valora la apariencia del pie (presencia de deformidades, piel seca, callos, infección y fisuras), la existencia de ulceración, el reflejo Aquileo y la sensibilidad vibratoria. Según Feldman ⁽¹⁸⁸⁾ se considera patológica una puntuación ≥ 7 en el cuestionario y $\geq 2,5$ en el examen clínico, aunque Herman ⁽⁵⁶⁾ sugiere presencia de neuropatía cuando en el cuestionario se obtenga una puntuación ≥ 4 , mejorando la sensibilidad y especificidad de la herramienta. El *gold estándar* que utilizaron para su validación fueron estudios electrofisiológicos y biopsia del nervio.

El autocuestionario no tiene en cuenta síntomas motores ni autonómicos y no se encuentra validado en castellano, por lo que no puede ser utilizado en pacientes que hablen este idioma.

1.4.10 The survey of Autonomic Symptoms (SAS)

El SAS es un cuestionario de 11 preguntas para mujeres y 12 para hombres que explora la presencia de síntomas autonómicos en el paciente diabético. Cada ítem está cuantificado de 1 (poca intensidad de síntomas) a 5 (máxima intensidad). Fue validada en 2011 por Zilliox y

colaboradores ⁽¹⁸⁹⁾ comparándola con la escala Autonomic Symptom Profile (ASP) y con pruebas de función sudomotora y de neuropatía cardiovascular.

Posteriormente este cuestionario ha sido adaptado al alemán ⁽¹⁹⁰⁾ y al coreano ⁽¹⁹¹⁾ para su uso en la detección precoz de la neuropatía cardiovascular.

1.4.11 Michigan Diabetic Neuropathy Score (MDNS)

Diseñado por Feldman ⁽¹⁸⁸⁾, esta escala consta de dos partes, un examen clínico del paciente donde se valora la sensibilidad en el dorso del primer dedo (vibración, monofilamento, pinprick), la fuerza muscular (extensión dedo de la mano, dorsiflexión de tobillo y extensión del primer dedo del pie) y los reflejos (bíceps, tríceps, cuádriceps y tendón de Aquiles) y una segunda parte de medidas sistemáticas sobre la conducción nerviosa.

La puntuación máxima de la escala es 46 y permite cuantificar la neuropatía en leve (7-12 puntos), moderada (13-29 puntos) y grave (30-46 puntos).

1.4.12 Neuropathy Symptom Profile (NSP)

Cuestionario de 40 preguntas con respuestas dicotómicas (verdadero o falso) de síntomas que aparecen en la neuropatía periférica, explorando la neuropatía sensitiva, motora y autónoma. La sensibilidad y especificidad de la escala se probó en pacientes con enfermedad de motoneuroma, amiloidosis y diabetes ⁽¹⁹²⁾.

1.4.13 Total Neuropathy score (TNS)

Fue validado por Cornblath y colaboradores ⁽¹⁹³⁾ para valorar la polineuropatía en pacientes diabéticos. Fue correlacionado con otras escalas, el NSS y NIS. La puntuación máxima alcanzada es de 40 puntos en caso de una neuropatía severa. Valora síntomas sensitivos, motores y autónomos, explora la sensibilidad al dolor, vibración y fuerza; y valora de forma cuantitativa la sensibilidad vibratoria con el neurotensiómetro y la conducción nerviosa del nervio sural y peroneal.

Zilliox ⁽¹⁸¹⁾ la considera una de las mejores escalas para la valoración neuropática. Recientemente se ha validado una modificación de esta escala para la neuropatía inducida por la quimioterapia ^(194,195) en el tratamiento del mieloma.

1.4.14 Neuropathy impairment score in the lower limbs (NIS-LL)

Fue desarrollada en 1999 por Bril y colaboradores ⁽¹⁹⁶⁾ para evaluar la eficacia de nuevos fármacos en el tratamiento en estadios tempranos de la neuropatía periférica, ya que permite medir los cambios a nivel motor, sensorial y reflejos de los miembros inferiores. Es una modificación del Neurologic Disability Score (NDS) de Dyck, pero el NIS-LL elimina la evaluación de los nervios craneales y de miembros superiores, ya que estos se encuentran normales en estadios iniciales de la polineuropatía diabética, momento para el cual está diseñado esta escala. La puntuación máxima que puede obtenerse son 88 puntos.

La valoración de la fuerza muscular se puntúa en un rango de 0 a 4 puntos, incluyendo puntos parciales. La puntuación máxima después de valorar todos los músculos (flexión y extensión de cadera; flexión y extensión de rodilla; flexión y extensión de tobillo, flexión y extensión del primer dedo) es de 64 puntos.

La sensibilidad se valora comprobando la presión al tacto, vibración, dolor (pinprick) y propiocepción. No usa el monofilamento y utiliza el diapasón de 165 Hz en lugar del de 128 Hz. Todas las sensibilidades se exploran en la zona dorsal del primer en la falange distal. La ausencia de cada sensibilidad suma a la escala 2 puntos por cada pie explorado, hasta un máximo de 16.

Se valoran los reflejos del cuádriceps y tobillo, con una puntuación de 0 a 2 por reflejo, hasta un máximo de 8 en caso de arreflexia bilateral. La escala de reflejos está ajustada a la edad, teniendo en cuenta que de 50 a 69 años es habitual encontrar una disminución de estos y a partir de los 70 años una ausencia.

En ensayos clínicos debería ser utilizada junto con otros instrumentos de medición, ya que tiene varias limitaciones: no mide la función autonómica; no evalúa síntomas de dolor agudo y crónico y no utiliza el monofilamento, los estudios de conducción nerviosa y el neurotensiómetro en la valoración de la sensibilidad, a pesar de que han demostrado correlación con el desarrollo de úlceras en el pie.

TABLA 11: COMPARATIVA DE LOS DISTINTOS CUESTIONARIOS UTILIZADOS PARA VALORAR LA NEUROPATÍA.

Nombre de la escala	Aspectos que valora	Problemas de la escala	Autor Referencia
Neuropathy Symptom Profile 1986	Valora <i>síntomas</i> mediante 40 ítems con respuestas dicotómicas que exploran la neuropatía sensitiva, motora y autónoma	· No específico de neuropatía diabética. Validado para pacientes con enfermedad motoneurona y amiloidosis.	Dyck ⁽¹⁹²⁾
Neuropathy Disability score (NDS) 1988	Valora <i>signos clínicos</i> : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensibilidad vibratoria (diapasón) ▪ Sensibilidad dolorosa (pinprick) ▪ Sensibilidad térmica ▪ Reflejos 	· Valora neuropatía sensitiva y motora. · No valora neuropatía autónoma. · No cuestionario	Dyck ^(156,159) Modificada por Boulton en 2005
Neuropathy Symptom Score (NSS) 1988	Valora <i>síntomas</i> mediante 17 ítems: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 8 ítems: síntomas motores ▪ 5 ítems: síntomas sensitivos ▪ 4 ítems síntomas autonómicos 	· Valora síntomas neurológicos, no de forma específica en miembros inferiores.	Dyck ^(159,197)
Michigan Diabetic Neuropathy score (MDNS) 1994	Valora <i>signos clínicos</i> : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensitiva (en el primer dedo) <ul style="list-style-type: none"> - Vibración - Monofilamento 10gr - Pinprick ▪ Fuerza muscular (primer dedo, dorsiflexión de tobillo) ▪ Reflejos (bíceps, tríceps, cuádriceps y Aquiles) 	· No valora neuropatía autónoma. · No cuestionario.	Feldman ⁽¹⁸⁸⁾
Michigan Neuropathy screening instrument (MNSI) 1994	Valora <i>síntomas y signos clínicos</i> : <i>Síntomas</i> : cuestionario autoadministrado con 15 ítems. <i>Signos clínicos</i> (4 pruebas) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Apariencia del pie ▪ Reflejos ▪ Presencia de úlceras ▪ Sensibilidad vibratoria. 	· No valora síntomas autónomos.	Feldman ^(56, 187 188)
Neuropathy impairment score in the lower limbs (NIS-LL) 1999	Valora <i>signos clínicos</i> : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fuerza muscular ▪ Sensibilidad <ul style="list-style-type: none"> - Tacto - Vibración - Dolor - Propiocepción del primer dedo ▪ Reflejos ajustados a la edad 	· No valora síntomas autónomos. · No cuestionario.	Bril ⁽¹⁹⁶⁾
Total Neuropathy Score 1999	Valora <i>síntomas y signos clínicos</i> : <i>Síntomas</i> : sensitivos, motores y autónomos. <i>Signos clínicos</i> (5 pruebas) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensibilidad (Dolor y Vibración (Neurotensiómetro) ▪ Fuerza ▪ Reflejos ▪ Conducción nerviosa 	· No autoadministrado. · Validado también para neuropatías producidas por quimioterápicos.	Cornblath ⁽¹⁹³⁾

Nombre de la escala	Aspectos que valora	Problemas de la escala	Autor Referencia
Diabetic Neuropathy examination score (DNE) 2000	Valora <i>signos clínicos</i> : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Debilidad muscular del cuádriceps y tibial anterior. ▪ Reflejos del tríceps sural; ▪ Sensibilidad dolorosa (pinprick en el 2º dedo) ▪ Sensibilidad al tacto, pinprick, vibración y posición del primer dedo. 	· No es un cuestionario, sino un checklist de aspectos a valorar	Meijer ⁽¹⁵⁰⁾
Diabetic Neuropathy Symptom Score (DNS) 2002	Valora <i>síntomas</i> sensitivos mediante 4 ítems.	· No valora síntomas motores ni autonómicos. · No traducida y validada en castellano	Meijer ⁽¹⁴⁹⁾
Douleur Neuropathique 4 (DN4) 2005	Valora <i>síntomas</i> sensitivos mediante 4 ítems. Validada en 2007 por Pérez y colaboradores.	· No valora neuropatía motora ni autónoma.	Bouhassira ⁽¹⁸²⁾ Pérez ⁽¹⁸⁴⁾
Neuropathy Total Symptom Score-6 2006	Valora <i>síntomas</i> sensitivos mediante 6 ítems.	· No valora neuropatía autónoma ni motora. · No traducida y validada en castellano	Bastyr ⁽¹⁶¹⁾
Toronto Clinical Neuropathy Score 2009	Valora <i>síntomas y signos clínicos</i> Síntomas: Sensitivos. <i>Signos clínicos</i> : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensibilidad (dolor, temperatura, presión, vibración y posición) ▪ Reflejos. En 2009 se validó el mTCNS aumentando la graduación de los síntomas y de los test y eliminando los reflejos.	· No valora síntomas de neuropatía motora ni autónoma. · No es un cuestionario.	Briel ^(169,170)
A survey of Autonomic Symptom 2011	Valora <i>síntomas</i> de neuropatía autónoma mediante cuestionario con 11 ítems para mujeres y 12 ítems para hombres.	· Cuestionario autoadministrado. Adaptado y traducido al alemán y coreano. · No valora neuropatía sensitiva ni motora.	Zilliox ⁽¹⁸⁹⁾ Jost ⁽¹⁹⁰⁾ Kim ⁽¹⁹¹⁾

INTRODUCCIÓN [64]

Al revisar el número de citas de cada cuestionario como medida de su uso y utilidad en la investigación y en la práctica clínica, se observa que los cuestionarios más citados son el Neuropathy Disability score (NDS) un cuestionario exploratorio de valoración de signos clínicos; el Total Neuropathy Score, cuestionario genérico que valora síntomas y signos y el Neuropathy Symptom Profile (NSP), un cuestionario de síntomas no específico de neuropatía diabética.

TABLA 12: CITAS EN PUBMED POR AUTORES ESPAÑOLES DE LAS DIFERENTES ESCALAS A NIVEL NACIONAL E INTERNACIONAL 2015.

Nombre de la escala	Tipo de Escala	Año	Citas Totales	Citas en España
Neuropathy Disability Score (NDS)	Signos	1988	89	2
Total Neuropathy Score	Síntomas y Signos	1999	73	3
Neuropathy Symptom Profile	Síntomas	1986	67	0
Douleur Neuropathique 4 (DN4)	Síntomas	2005	65	8
Michigan Neuropathy screening instrument (MNSI)	Síntomas y Signos	1994	48	0
Neuropathy impairment score in the lower limbs (NIS-LL)	Signos	1999	15	0
Toronto Clinical Neuropathy Score	Síntomas y Signos	2009	15	0
Diabetic Neuropathy Symptom Score (DNS)	Síntomas	2004	12	0
Neuropathy Total Symptom Score-6	Síntomas	2006	8	0
Diabetic Neuropathy examination score (DNE)	Signos	2000	8	0
The survey of Autonomic Symptom	Síntomas	2011	7	0
Michigan Diabetic Neuropathy score (MDNS)	Signos	1994	7	1
Neuropathy Symptom Score (NSS)	Síntomas	1988	4	1

TABLA 13: CUESTIONARIOS DE VALORACIÓN DE SÍNTOMAS NEUROPÁTICOS.

ESCALA	Citas*	Año	Items	S	M	A	Esp	Características
Neuropathy Symptom Profile	67 (0)	1986	40	Si	Si	Si	?	-No específico de neuropatía
Neuropathy Symptom Score (NSS)	47 (1G)	1988	17	Si	Si	Si	No	-Genérico, no específico de diabetes ni de miembros inferiores
Diabetic Neuropathy Symptom Score (DNS)	12 (0)	2004	4	Si	No	No	No	-No valora síntomas motores ni autonómicos
Douleur Neuropathique 4 (DN4)	65 (8G)	2005	4	Si	No	No	Si	-Traducida y validada en castellano. -No valora neuropatía motora ni autónoma. -Genérico, no específico de diabetes. -Dolor neuropático.
Neuropathy Total Symptom Score-6	8 (0)	2006	6	Si	No	No	No	-No valora neuropatía autónoma ni motora.
The survey of Autonomic Symptom	7 (0)	2011	12	No	No	Si	No	-Cuestionario autoadministrado. -Adaptado y traducido al alemán y coreano.

Leyenda: Tipos de alteración: S (Sensitiva), M (Motora), A (Autónoma); Esp (Español)

TABLA 14: CUESTIONARIOS DE VALORACIÓN DE SIGNOS NEUROPÁTICOS.

ESCALA	Citas*	Año	Expl	S	M	A	Esp	Características
Neuropathy Disability score (NDS)	89 (2)	1988	4	Si	Si	No	No	-Valora neuropatía sensitiva y motora. -No valora neuropatía autónoma
Michigan Diabetic Neuropathy score (MDNS)	7 (1)	1994	3	Si	Si	No	No	-No valora neuropatía autónoma.
Neuropathy impairment score in the lower limbs (NIS-LL)	15 (0)	1999	3	Si	Si	No	No	-No valora síntomas autónomos. -No cuestionario autoadministrado
Diabetic Neuropathy examination score (DNE)	8 (0)	2000	8	Si	Si	No	No	-No es un cuestionario autoadministrado, si no un checklist de aspectos a valorar

Leyenda: Expl (Exploración); Tipos de alteración: S (Sensitiva), M (Motora), A (Autónoma); Esp (Español)

TABLA 15: CUESTIONARIOS DE VALORACIÓN DE SIGNOS Y SÍNTOMAS NEUROPÁTICOS

ESCALA	Citas*	Año	Items	Expl	S	M	A	Esp	Características
Michigan Neuropathy screening instrument (MNSI)	48 (0)	1994	15	4	Si	No	No	No	-No valora síntomas motores ni autonómicos.
Total Neuropathy Score	73(3G)	1999	?	4	Si	Si	No	No	-No autoadministrado. Validado también para neuropatías producidas por quimioterápicos
Toronto Clinical Neuropathy Score	15 (0)	2009	?	1	Si	No	No	No	-No valora síntomas de neuropatía motora ni autonómica. -No es un cuestionario autoadministrado

Legenda: Expl (Exploración); Tipos de alteración: S (Sensitiva), M (Motora), A (Autónoma); Esp (Español)



2 JUSTIFICACIÓN



La neuropatía periférica es una de las complicaciones más comunes en los pacientes diabéticos. Es importante detectarla de forma temprana para evitar complicaciones como úlceras o amputaciones, principales causas de morbilidad y discapacidad en personas con diabetes.

La Asociación Americana de Diabetes recomienda un examen anual del pie con el fin de identificar los que son de alto riesgo, y una evaluación de la función autonómica para detectar riesgo de isquemia miocárdica silente. Sin embargo, su detección y diagnóstico pueden ser complejos, ya que en muchos casos son asintomáticos y cuando presentan sintomatología lo hacen con una clínica poco específica.

La historia clínica, el examen físico y la medición de la función nerviosa son los principales elementos diagnósticos de la neuropatía diabética, pero consumen mucho tiempo en consulta y utilizarlos como método de cribado puede resultar muy difícil de aplicar en la práctica clínica. En varios estudios se ha observado que el cribado en Atención primaria es deficitario, ya que éste no se realiza de forma rutinaria y no se estratifica el riesgo de cada paciente. En el estudio de Alonso Fernández ⁽¹⁹⁸⁾ solo el 39,5% de los pacientes con DM2 habían sido explorados con monofilamento. En el estudio de Herman ⁽¹⁹⁹⁾ la tercera parte de los pacientes con DM2 con neuropatía periférica grave no habían sido diagnosticados por su médico de atención primaria.

Por ello resulta de interés diseñar modelos logísticos de neuropatía diabética que, una vez validados, permitan identificar de forma simple y con menor consumo de tiempo, los pacientes que requieren de una exploración más exhaustiva. Actualmente existen escalas de evaluación que puntúan el grado de neuropatía a través del examen clínico, pero no existen modelos predictivos de neuropatía basados en la anamnesis realizada al paciente. Con esta herramienta, los profesionales de la salud podrían predecir de forma eficiente la neuropatía, detectando de forma precoz los pacientes de riesgo que precisan de una exploración completa antes de la aparición de importantes complicaciones.

Su utilización podría extenderse a toda la población diabética para mejorar las bajas tasas de detección de neuropatía. De esta manera podrían establecerse medidas de prevención y promoción de salud específicas en función del tipo de afectación encontrada, como la utilización de un calzado adecuado, la modificación de alteraciones biomecánicas en pacientes con neuropatía motora o la adaptación del estilo de vida en pacientes con afectación autónoma cardiovascular.

3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO



HIPOTESIS

- Hipótesis Nula (H₀): No es posible diseñar un modelo óptimo con buenos indicadores explicativos y predictivos de neuropatía diabética para poder ser utilizado en la práctica clínica.
- Hipótesis Alternativa (H₁): Sí es posible diseñar un modelo óptimo con buenos indicadores explicativos y predictivos de neuropatía diabética.

OBJETIVOS

- Diseñar un modelo logístico para el cribado de neuropatía y de forma específica de neuropatía sensitiva, motora y cardiovascular en pacientes diabéticos, estableciendo las variables asociados a cada una de ellas.
- Conocer la prevalencia de los distintos tipos de neuropatía.
- Conocer el cuidado de los pies de las personas con neuropatía periférica sensitiva y motora.
- Crear una herramienta clínica sencilla y fácil de manejar en consulta para realizar cribado neuropático en pacientes diabéticos.

4 MATERIAL Y MÉTODOS



4.1 DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional transversal.

4.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios de *inclusión* fueron:

- Pacientes diagnosticados de DM1 o DM2.
- Mayores de 18 años.
- Pacientes que no presentaran ninguna alteración cognitiva o visual que les impidiera comprender el cuestionario.
- Pacientes cuya lengua vernácula fuese el castellano.
- Que firmasen el consentimiento informado.

4.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los criterios de *exclusión* fueron:

- Menores de 18 años.
- Embarazadas
- Pacientes con diagnóstico de alcoholismo.
- Pacientes con diagnóstico de déficit de Vitamina B12.
- Pacientes con hipotiroidismo.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica sistémica.
- Accidentes cerebrovasculares previos con secuelas.
- Tener una expectativa de vida menor de 6 meses.
- Presentar amputación de ambos pies.
- Pacientes que no quisieran participar en el estudio y/o que no firmasen el consentimiento informado.

4.4 TAMAÑO MUESTRAL

Los participantes del estudio fueron pacientes con DM1 o DM2 que acudieron a la consulta de Endocrinología del Hospital Universitario San Juan de Alicante. El muestreo fue consecutivo, seleccionando los pacientes que acudían a consulta que cumplieren los criterios de inclusión establecidos.

Para estimar una sensibilidad del 90% y especificidad del 80% en una prueba diagnóstica, al 95% de nivel de confianza, y asumiendo un error del 9%, se necesitarían un mínimo de 119 pacientes. Asumiendo un error del 10%, se necesitarían 97 pacientes. También hay que tener en cuenta que para la construcción de modelos logísticos se necesitan un tamaño muestral mínimo de $10(k+1)$, siendo k en número de parámetros a estimar. Esto significa que con una muestra aproximada de 100 pacientes, se podrán construir modelos logísticos estables con un máximo de 9 parámetros.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

Todos los pacientes fueron informados previamente de forma detallada del objetivo y procedimientos del estudio, explicándoles que su participación era voluntaria y que no suponía riesgo alguno para ellos. Esta información se realizó mediante la lectura de la hoja de información al paciente (Anexo 1) y respondiendo a las aclaraciones de las dudas generadas, con posterior firma del consentimiento informado (Anexo 2). Se entregó copia firmada al paciente y otra copia se adjuntó a su historia clínica.

Los datos se manejaron de forma anonimizada siguiendo las directrices de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y siguiendo los principios éticos para la investigación médica en seres humanos propuestos la Declaración de Helsinki.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de San Juan de Alicante el 30 de Abril de 2013 (código del comité 13/305). (Anexo 3)

4.6 MEDICIÓN DE VARIABLES

4.6.1 VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

Mediante una entrevista clínica con el paciente se recogieron variables sociodemográficas (sexo, edad, estado civil, nivel de estudios, núcleo familiar y profesión), así como tipo de diabetes y duración de la misma (Anexo 4).

4.6.2 VARIABLES RELACIONADAS CON LA DIABETES

Para conocer el grado de control metabólico se valoró la última analítica realizada en los seis meses anteriores a la incorporación del paciente en el estudio (glucemia, hemoglobina glicosilada (HbA1c), triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, creatinina y filtrado glomerular), excepto el valor del índice de albumina/creatinina, para el cual se tuvo en cuenta los resultados de cualquier analítica realizada en los últimos doce meses.

Se determinó la comorbilidad del paciente registrando la presencia de complicaciones propias de la diabetes: hipertensión arterial; enfermedades coronarias; enfermedades cerebrovasculares; dislipemia, nefropatía (albuminuria/insuficiencia renal crónica); retinopatía o problemas visuales; depresión; enfermedad pulmonar y otras patologías. Se registró también el número de medicamentos que tomaba cada paciente, para conocer el grado de polimedicación existente.

Para establecer la presencia de factores de riesgo como el tabaquismo, se le preguntó al paciente si era fumador activo o exfumador, el número de cigarrillos/día que consumía, así como la duración del hábito tabáquico.

La ausencia de actividad física es considerada también por las guías internacionales como un factor de riesgo que debe ser valorado, y por ello se anotó si el paciente realizaba ejercicio (baile, gimnasia, natación, bicicleta y/o caminar) y la frecuencia semanal del mismo.

Una vez realizada la anamnesis, se llevó a cabo una exploración general del paciente para determinar el IMC. El peso se calculó colocando al paciente descalzo sobre una báscula calibrada Tanita TBF 300 y la altura se midió con el estadiómetro de Harpenden (Holtain Limited), colocando al sujeto descalzo, en bipedestación y con los talones, nalgas y espalda en contacto con la tabla posterior del medidor, mientras mantenía la cabeza erguida.

4.6.3 Variables relacionadas con el pie

Debido a que la neuropatía produce importantes complicaciones en el pie, se registraron variables específicas de éste: presencia de úlceras anteriores, amputaciones y cirugías previas, higiene del pie (lavado, corte de uñas e hidratación) y calzado (tipo de zapato, puntera, material y cierre).

La valoración vascular periférica se exploró con el paciente en decúbito supino sobre la camilla, mediante el registro de palidez, engrosamiento ungüeal y/o vello en la zona distal de las extremidades inferiores, anotándolo como variables dicotómicas (SI/NO). Con la zona dorsal de la mano, el explorador valoró la presencia o no de frialdad. Finalmente se determinó la existencia de dolor en la parte posterior de la pantorrilla durante la deambulación para conocer la existencia de una posible claudicación intermitente.

Posteriormente se procedió a la palpación de pulsos tibial posterior y pedio con el 2º y 3º pulpejo de la mano del explorador sin presionar excesivamente para no ocluir la arteria. El pulso pedio se determinó en el dorso del pie, paralelo y por fuera del tendón de extensor del primer dedo y el pulso tibial posterior por detrás y debajo del maléolo interno. Se registró mediante variable cualitativa dicotómica si el pulso era permeable o no. En aquellos pacientes donde existía un edema importante que no permitía su valoración se registró como no valorable.

La determinación del índice tobillo-brazo (ITB) se realizó con el paciente en la camilla en decúbito supino, siguiendo las recomendaciones de diferentes estudios sobre patología vascular⁽²⁰⁰⁻²⁰⁴⁾. Este índice se obtuvo al dividir la presión arterial sistólica obtenida en el tobillo entre la presión arterial sistólica del brazo, siendo ambas calculadas mediante una sonda doppler Smartdop 45 Hadeco® bidireccional. Para ello se procedió a medir en el pie la presión arterial sistólica de las arterias tibial posterior y pedia, utilizando la más elevada de ambas para el cálculo del índice. Posteriormente se midió la presión arterial de los dos brazos, seleccionando el de mayor valor para el cálculo del ITB.

Para medir la presión en el pie se colocó el manguito del esfigmomanómetro WelchAllyn® 2-3 cm por encima de los maléolos, aplicando posteriormente gel sobre las arterias a explorar y colocando el transductor del doppler en un ángulo de 45-60º sobre la arteria para obtener el sonido del flujo sanguíneo. Finalmente se hinchó el manguito y se anotó la presión sistólica de ésta. A continuación se realizó la misma exploración en las arterias humerales. El ITB se obtuvo al dividir la presión arterial del pie y del brazo, considerando

patológico un valor < 0.9 . La variable recogida fue cuantitativa, determinando el índice para cada miembro inferior.

4.7 VALORACIÓN DE LA NEUROPATÍA

4.7.1 Valoración de síntomas neuropáticos (cuestionario- Anexo 5)

Se diseñó una batería de preguntas que suelen realizarse en la anamnesis clínica para la valoración de signos y síntomas neuropáticos. Para ello, se revisaron los diferentes cuestionarios existentes de cribado neuropático y a partir de esta revisión se propusieron un total de 64 preguntas relacionadas con los distintos tipos de neuropatía (sensitiva, motora y autónoma) redactadas de forma sencilla evitando el uso de términos técnicos para una mejor comprensión. Estas preguntas fueron analizadas para evaluar su idoneidad por un panel de expertos formado por un médico especialista en endocrinología, un médico especialista en medicina de familia y comunitaria y una podóloga, todos ellos con más de 10 años de experiencia en el tratamiento de pacientes diabéticos. Mediante consenso se seleccionaron finalmente 57 preguntas que exploraban los tres tipos de neuropatía (sensitiva, motora y autónoma), muchas de ellas semejantes a las que aparecían en cuestionarios similares validados en lengua inglesa.

Estas preguntas fueron cumplimentadas por una muestra aleatoria de población diabética formada por quince sujetos, anotándose las objeciones, modificaciones y sugerencias realizadas por estos pacientes para mejorar la comprensión de los ítems. Tras ello se eliminaron 12 cuestiones que presentaban dificultad en la interpretación o repetían conceptos explorados en otras preguntas ya existentes. También se modificó la escala de respuestas, pasando de cuatro opciones (“nunca”, “alguna vez”, “Muchas veces” “siempre”) a tres opciones (“no, nunca”, “si, alguna vez”, “si, frecuentemente”).

Se eliminaron las siguientes preguntas:

- ¿Ha tenido alguna herida en el pie y no ha sentido dolor en ella?
- ¿Siente los pies cuando los toca?
- ¿Siente los pies cuando se los toca, por ejemplo, al secarse con la toalla?
- ¿Ha tenido infecciones de orina?
- ¿Tiene que hacer esfuerzo para empezar a orinar?

- ¿Tiene la sensación de que el chorro de orina ha perdido fuerza?
- ¿Presenta molestias o escozor al orinar?
- En general, ¿tiene exceso de sudoración en cabeza y tórax cuando antes no le pasaba?
- ¿Nota los pies calientes o enrojecidos?
- ¿Cree que ha perdido fuerza en los dedos?

Otras preguntas sufrieron alguna modificación:

- ¿Siente inestabilidad al andar? y ¿Tiene la sensación de que pierde el equilibrio y puede caerse? Se unieron en una sola pregunta.
- ¿En los últimos meses ha notado mayor deformidad en sus pies?
- ¿Su calzado se deforma en exceso?
- ¿Suele desgastar el calzado por el lado interno del talón? ¿Suele desgastar el calzado por el lado externo del antepie? Se reformuló en una única pregunta.

Con estas modificaciones se establecen 45 preguntas consensuadas de nuevo por el equipo investigador de experto. Todos los ítems exploraban síntomas que el paciente hubiese presentado en los últimos tres meses (aparece en las indicaciones). De todas ellas, 15 presentaban respuestas dicotómicas, correspondientes mayoritariamente a las que exploraban la presencia de deformidades en el pie y 30 preguntas tenían tres posibles respuestas “no nunca”, “si, alguna vez”, “si, frecuentemente” (Anexo 5). Para mejorar su comprensión, en cada pregunta se remarcó en negrita la palabra importante sobre la cual se formulaba la cuestión y para facilitar la lectura a los pacientes que presentaban retinopatía, se les facilitó un cuestionario con letra más grande en un tamaño 18. La batería de preguntas fue contestada por los pacientes en la sala de espera antes de pasar a consulta tras recibir las indicaciones sobre cómo cumplimentarla. La estimación de tiempo para completarlo fue de 10 minutos.

4.7.2 Exploración de la neuropatía periférica

4.7.2.1 *Afectación sensitiva*

La exploración de la neuropatía sensitiva se realizó siguiendo las recomendaciones de la ADA, que aconseja valorar la sensibilidad al dolor con el pinprick, la sensibilidad vibratoria con el diapasón de 128 Hz y la sensibilidad de la presión con el monofilamento de 10 g de Semmens-Weinstein^(33,90). Todas las variables se anotaron en una hoja de recogida de datos (Anexo 4)

Para realizar la exploración se colocó al paciente en decúbito supino sobre una camilla con los ojos cerrados para evitar falsos resultados. Con el fin de evitar que el paciente memorizase la secuencia exploratoria, se llevó a cabo la valoración en distintos puntos de forma aleatoria, sin seguir un orden preestablecido. Antes de realizar cualquier valoración se explicó al paciente en qué consistía la prueba y se testó en su mano para que reconociera el estímulo.

FIGURA 4: MATERIAL UTILIZADO PARA LA EXPLORACIÓN DE NEUROPATÍA SENSITIVA.



4.7.2.1.1 Sensibilidad a la presión

El monofilamento utilizado en la exploración fue de 5.07 de grosor, marca Sensifil™ de Novolab Iberica® ya que Birke y Sims⁽⁹⁹⁾ establecieron este grosor como el más adecuado para detectar el grado de sensibilidad protectora en pacientes con neuropatía por diabetes o lepra. Antes de valorar el pie del paciente se aplicó dos veces en la mano del explorador para calentar el filamento y obtener una fuerza de flexión más consistente^(101,205). Posteriormente, se colocó el monofilamento de forma perpendicular sobre la piel con movimientos uniformes hasta que éste se dobló, en un tiempo aproximado de 1 a 1.5 segundos. Una vez flexionado, se retiró evitando deslizarlo sobre la piel o que tocara repetidamente en el mismo sitio.

Siguiendo la guía IWGDF se realizaron dos valoraciones en la misma zona de forma alternativa, con al menos una aplicación fingida (simular que se coloca el monofilamento en la piel sin presionar sobre ella)⁽¹¹²⁾.

El paciente debía indicar “SI” o “NO” cuando notase la presencia del monofilamento sobre la piel⁽²⁰⁶⁾ y especificar el lugar donde lo sentía. Se evitó la valoración sobre zonas de hiperqueratosis, úlceras, necrosis o cualquier otra lesión dérmica⁽¹¹¹⁾.

Se exploraron diez puntos correspondientes a los diferentes dermatomas del pie para aumentar la sensibilidad y especificidad de la prueba ⁽¹¹⁷⁾. Los lugares explorados en nuestro estudio fueron: la zona plantar del primer, tercer y quinto dedo; primera, tercera y quinta cabeza metatarsal, arco interno y zona lateral plantar de mediopié y primer espacio interdigital a nivel dorsal. Se consideró que el test estaba alterado cuando hubo ausencia de sensibilidad en cuatro o más de las zonas exploradas.

Finalmente, siguiendo las recomendaciones de Booth y Amstrong ^(205,207) para que el monofilamento no perdiese exactitud y fiabilidad, se dejó 24 horas de recuperación después de su uso en cada paciente (24 compresiones) y fue recambiado tras realizar 100 compresiones.

4.7.2.1.2 Sensibilidad vibratoria

Para cuantificar la afectación de esta sensibilidad se utilizó un diapasón graduado de 0 a 8 de Rydel-Seiffer de 128 Hz. Se sujetó éste por la base y se aplicó un golpe seco para producir vibración colocándolo de forma perpendicular sobre una prominencia ósea.

Se exploró la sensibilidad en el primer dedo a nivel de la articulación interfalángica, a la altura de matriz ungueal (dorso del dedo); en la 1ª y 5ª articulación metatarsofalángica y en ambos maléolos, realizando tres mediciones en cada área, alternándola con una valoración simulada sin vibración ⁽¹¹²⁾.

Para obtener el resultado final de la prueba, se promediaron los valores obtenidos en las tres mediciones de cada articulación, considerando normal un valor medio por encima de 6 en pacientes menores de 60 años y por encima de 4 en pacientes mayores de 60 años. Finalmente se promediaron los valores medios obtenidos en todas las articulaciones exploradas para establecer si el paciente presentaba o no alterada esta sensibilidad.

4.7.2.1.3 Sensibilidad dolorosa

Se valoró con el Neuropen[®], un instrumento que presenta una punta roma no punzante adherida a una base (lanceta), con un muelle que ejerce una presión de 40 gr suficiente para provocar un estímulo doloroso, evitando la variabilidad entre exploradores. Se colocó éste de forma perpendicular sobre la piel y se ejerció una presión sobre la zona. El paciente debía ser capaz de detectar el estímulo doloroso, considerándolo alterado si no lo percibía.

Se valoraron además de los diez puntos determinados en la exploración con el monofilamento, la zona dorsal del primer dedo a nivel del pliegue ungueal como recomienda la ADA⁽¹¹³⁾. Se prestó especial atención en la exploración a la zona plantar del primer dedo y la primera y quinta cabeza metatarsal, por ser zonas según algunos autores⁽¹²⁶⁾, de mayor consistencia en el diagnóstico.

TABLA 16: CRITERIOS UTILIZADOS EN LA EXPLORACIÓN DE LA NEUROPATÍA SENSITIVA.

Tipo de Sensibilidad	Instrumento de exploración	Área a explorar	Criterio de Neuropatía cuando el paciente...
Presión	Monofilamento 5.07	10 zonas en cada pie.	Ausencia de percepción en cuatro áreas de las diez exploradas.
Vibratoria	Diapasón graduado (DG)	Dorso del primer dedo, 1ª y 5ª articulación metatarsofalángica y ambos maléolos.	Puntuación media de todas las mediciones < 6 (pacientes < 60 años) ó < 4 (pacientes > 60 años).
Dolorosa	Punta metálica no punzante	10 zonas exploradas en la sensibilidad de presión y dorso del primer dedo (a nivel de matriz ungueal).	Ausencia de percepción en cuatro áreas de las once exploradas.

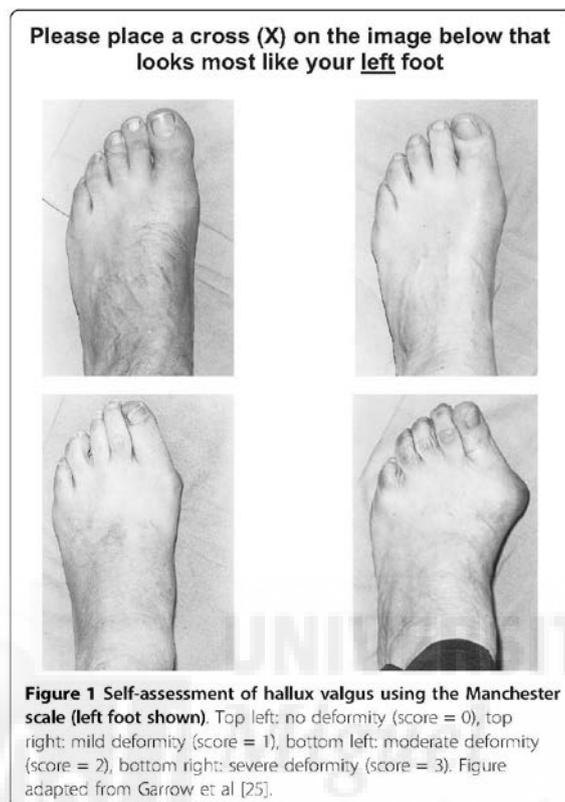
4.7.2.2 *Afectación motora*

4.7.2.2.1 Deformidades digitales

Para determinar la existencia de Hallux Abductus Valgus (HAV) y su graduación se utilizó la “Escala de Manchester”⁽²⁰⁸⁾, una herramienta válida^(209,210) para diagnosticar la presencia y severidad del HAV a través de fotografías. Antes de su valoración, se solicitó al paciente que caminase sobre un mismo punto sin desplazamiento, con la mirada al frente y los brazos caídos, manteniendo su ángulo de apertura del pie y su base de sustentación. Posteriormente se procedió a comparar el pie del sujeto en carga y las fotografías de la escala para establecer el grado de deformidad existente: sin presencia de deformidad (grado 1), deformidad leve (grado 2), deformidad moderada (grado 3) y deformidad severa (grado 4) (figura 3). Con esa misma posición del paciente, también se valoró visualmente la presencia de

deformidades digitales en el plano transverso y sagital: dedos en garra, martillo, mazo y desviaciones en abducción o adducción, anotándolo en la hoja de recogida de datos.

FIGURA 5: ESCALA DE MANCHESTER HAV.



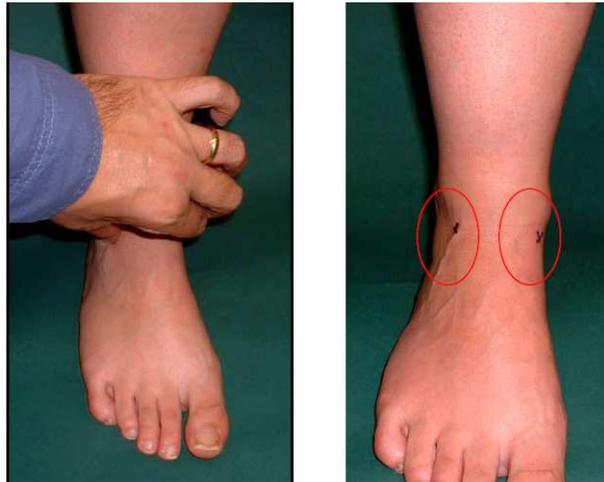
4.7.2.2.2 Posición del pie

4.7.2.2.2.1 Foot Posture Index (FPI)

Se determinó la posición del pie (posición neutra, pronada o supinada) utilizando el “Foot posture index” (FPI) ^(131,132), método validado por Redmond para conocer la posición del pie de manera visual sin utilizar instrumentos de medición. Se usó el FPI-6 ⁽²¹¹⁾ para categorizar el pie, ya que es una prueba validada en el mundo anglosajón, más sencilla de utilizar que el FPI-8 y con una buena correlación intraobservador ⁽²¹²⁾. Con el paciente en bipedestación en apoyo bipodal y sobre un banco de marcha a 50 cm de altura, se valoraron seis criterios:

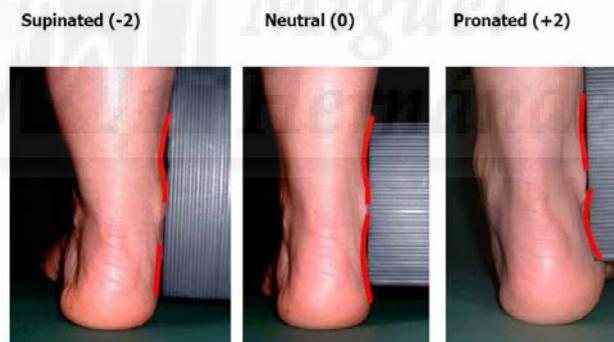
- **Palpación de la cabeza del astrágalo:** Se palpó la cabeza del astrágalo por la zona medial y lateral del mismo con el dedo pulgar e índice para valorar si este hueso era más prominente en una zona que en otra. La presencia palpable en la zona medial indica valores positivos (signo de pronación) y en la zona lateral valores negativos (supinación).

FIGURA 6: PALPACIÓN DE LA CABEZA DEL ASTRÁGALO (FPI).



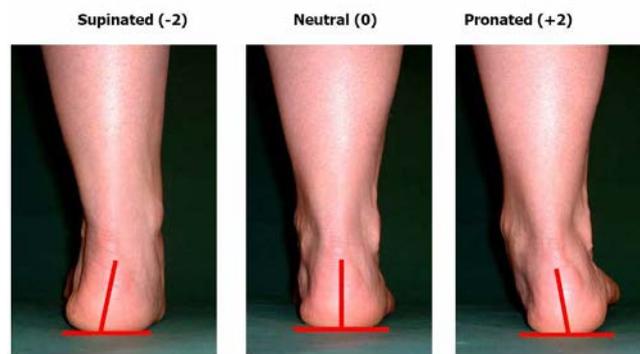
- Curvatura supra e inframaleolar lateral: Desde una visión posterior se observó la concavidad o convexidad existente por debajo del maléolo externo. La presencia de concavidad indica valores positivos (signo de pronación) y de convexidad valores negativos (signo de supinación).

FIGURA 7: CURVATURA SUPRA E INFRAMALEOLAR LATERAL (FPI).



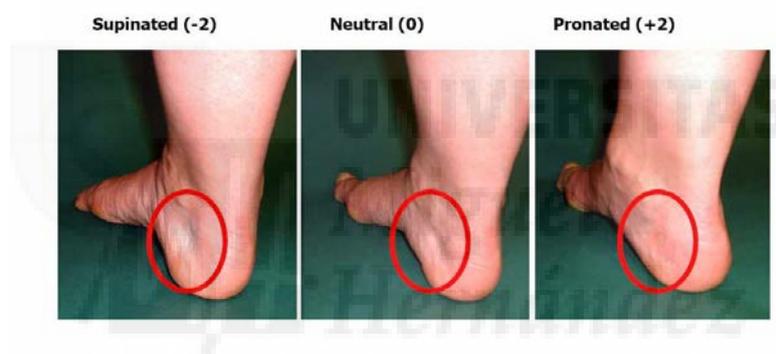
- Posición del calcáneo en el plano frontal: Desde una visión posterior se examinó la posición del astrágalo. Inclined hacia el lado medial (signo de pronación) y hacia el lado lateral (signo de supinación).

FIGURA 8: POSICIÓN DEL CALCÁNEO EN EL PLANO FRONTAL (FPI).



- Prominencia en la región astrágalo-escafoidea: La existencia de prominencia en esta región es un signo de pronación.

FIGURA 9: PROMINENCIA DE LA REGIÓN ASTRÁGALO-ESCAFOIDE (FPI).



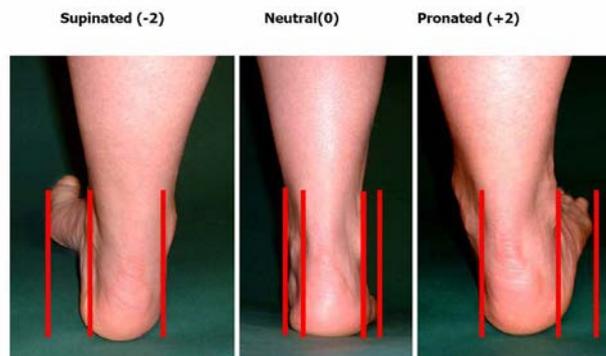
- Congruencia del arco longitudinal interno: Desde una visión medial del pie se observó la existencia de arco y la forma de éste. Arco convexo o disminuido denota valores positivos (signo de pronación) y una concavidad o arco aumentado valores negativos (signos de supinación).

FIGURA 10: CONGRUENCIA DEL ARCO INTERNO (FPI).



- Abducción/adducción del antepié respecto al retropié. Se observó la presencia de antepié por el lado externo desde una visión posterior.

FIGURA 11: ABDUCCIÓN /ADDUCCIÓN DEL ANTEPIE (FPI).



Cada uno de los criterios se graduó como 0 “neutro”, con una valoración mínima de -2 con signos claros de supinación y +2 con signos de importante pronación. La suma de los resultados observados en los seis criterios nos indicó la posición general del pie.

4.7.2.2.2.2 [Huella del pie](#)

Para valorar la huella plantar se realizó a cada paciente una pedigrafía de cada uno de los pies. Se utilizó un instrumento llamado pedígrafo que presenta una lámina de látex con dos caras, una inferior y otra superior. Se impregnó de tinta con un rodillo la cara inferior de ésta y se colocó una hoja de papel sobre ella. Posteriormente se pidió al paciente que mantuviese la posición de bipedestación con la apertura de los pies propia de su ángulo de marcha y colocase el pie sobre la cara superior de la lámina para que quedase marcada su huella.

Se calcularon los siguientes índices para categorizar el pie como plano, neutro o cavo (*figura 11*):

- Índice del Arco

El Índice del Arco (IA) se define como la proporción entre las áreas de contacto de las diferentes partes de la huella plantar excluyendo los dedos. Para dividir el pie en tres partes iguales se realizó primero el eje axial del pie, una línea que va desde el centro del talón hasta lo más alto del segundo dedo. Posteriormente se dividió el área de contacto en tres partes iguales⁽¹³³⁾. El cálculo de las áreas se obtuvo escaneando la huella y utilizando el programa Adobe® Photoshop® CS4 versión 11.0.

$$AI = \frac{B}{A + B + C}$$

Se determinaron tres categorías: arco elevado ($\leq 0,210$), arco normal ($0,211-0,259$) y arco bajo ($\geq 0,260$).

- Índice Chipaux-Smirak

Descrito por Forriol en 1990⁽²¹³⁾. Se calculó trazando una línea que une los puntos más salientes del borde interno (línea d). A partir del punto de contacto de la línea “d” y la eminencia digitoplantar, se trazó otra línea que unía este punto al borde plantar externo, cruzando todo el antepié por la zona más ancha del mismo (línea “e”). Posteriormente se trazó una línea paralela a la línea b que pasase por la zona más estrecha del istmo (línea “f”). (Ver *figura 12*). El índice es el resultado del cociente de la línea c y la línea b, multiplicando el resultado por 100. Según la clasificación de Jaworski y Puch^(214, 215) este índice establece 5 categorías de pie: cavos (0%), normal (0,1-29,9%), intermedio (30-39,9%), plano (40-44,9%) y muy plano ($\geq 45\%$).

- Índice Staheli

Se obtuvo dividiendo la anchura mínima a nivel del mediopié entre la anchura máxima del talón. Para ello se trazó una línea perpendicular al eje medio del pie que pasase por la zona más estrecha del istmo (línea “g”) y otra por la más ancha del talón (línea “h”) ⁽¹³⁴⁾. (*figura 12*) Se consideraron tres categorías: pie normal (0,30-1); pie cavo ($< 0,30$) y pie plano (> 1).

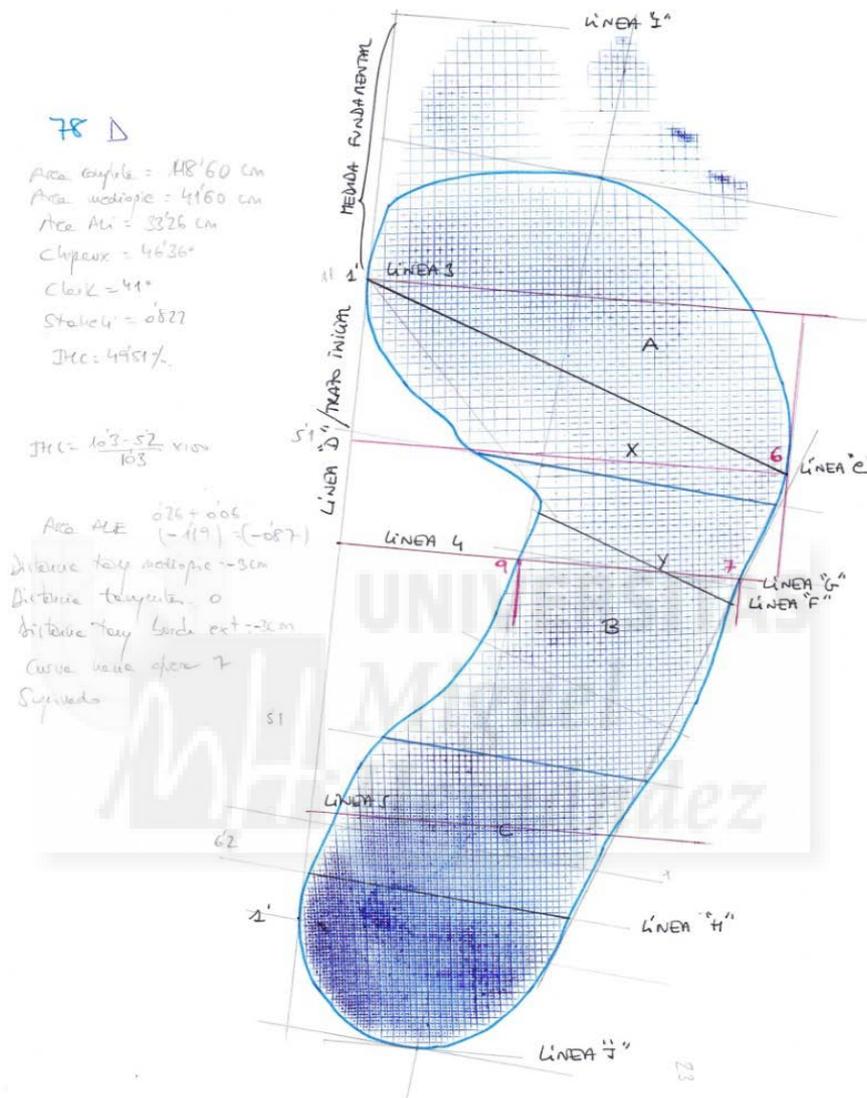
- Índice Hernández Corvo

Se marcaron dos puntos en las prominencias más internas de la huella (1 y 1') y se realizó el “trazo inicial”, línea que une ambos puntos (línea “d”). Después se marcó otro punto en la parte más anterior de la huella (incluyendo los dedos) y otro en la zona más posterior y se trazaron perpendiculares a estos últimos puntos respecto al trazo inicial (línea “i” y “j”). La distancia entre este trazo y el punto 1 es la “medida fundamental” y se trasladó tantas veces como fue posible en el trazo inicial (3 y 4). Se trazó una perpendicular a la línea 3, pasando por la parte más externa de la huella (6); otra perpendicular a 4 por la parte más interna y externa (9 y 7 respectivamente). La distancia entre el trazo inicial y 6 es X (ancho del metatarso); la distancia entre 9 y 7 es Y (arco externo, superficie apoyo mediopié)⁽¹³⁵⁾ (*figura 12*).

$$\%X = (X-Y) * 100/X$$

Según Hernández Corvo, se consideró pie plano (0-34%), pie plano/normal (35-39%), pie normal (40-54%), pie normal/cavo (55-59%), pie cavo (60-74%), pie cavo fuerte (75-84%) y pie cavo extremo (85-100%).

FIGURA 12: ÍNDICES DE LA HUELLA (PEDIGRAFÍA).



4.7.2.2.3 Valoración de los reflejos tendinosos

Se valoró el reflejo Aquileo con la rodilla flexionada y apoyada sobre una superficie. Se percutió sobre el tendón de Aquiles con un martillo de reflejos y se determinó la presencia de flexión plantar del pie. En caso de no observarla, se solicitó al paciente que enganchase una mano con la otra y estirase de ambas (maniobra de Jendrassik) con el objetivo de conseguir una mayor relajación muscular. Se consideró alterado cuando no existió reflejo después de dicha maniobra.

4.7.3 Exploración de la neuropatía Autónoma

Se exploró la existencia de neuropatía autónoma a nivel cardiovascular descartando que hubiera sufrido hipoglucemia 8 horas previas a la evaluación ⁽²¹⁶⁾.

4.7.3.1 *Aparato cardiovascular*

Para valorar el sistema cardiovascular se realizaron tres pruebas de las cinco propuestas por Ewing ⁽¹³⁶⁾ en 1970, utilizadas posteriormente en muchos estudios ⁽²¹⁷⁻²²⁰⁾: respuesta de la presión arterial a la bipedestación para descartar hipotensión ortostática; respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración profunda y a la bipedestación. Al igual que los estudios de Hume ⁽²²¹⁾, Langer ⁽²¹⁷⁾, Zarich ⁽²²²⁾ y O'Brien ⁽²²³⁾, se consideró que existía neuropatía autónoma cardiovascular cuando se observaron al menos dos pruebas alteradas.

Además, también se valoró, siguiendo las indicaciones de la ADA, la frecuencia cardíaca en reposo para descartar la presencia de taquicardia y el intervalo QTc en el electrocardiograma ⁽³⁷⁾.

4.7.3.1.1 Medición de la presión arterial

Para determinar la presencia de hipotensión ortostática, se realizaron las siguientes mediciones:

Se midió la presión arterial en ambos brazos para conocer cual de ellos era el dominante (el de mayor tensión arterial sistólica), utilizando el aparato de medición automático modelo Colin BP-8800C, correctamente calibrado y siguiendo las recomendaciones de la American Heart Association (AHA) ⁽²²⁴⁾. Con el paciente sentado, sin cruzar las piernas y el brazo apoyado sobre la mesa a la altura del corazón, se colocó el manguito de anchura adecuada al perímetro del brazo (talla S: 15-22 cm, M: 22-32 cm, L: 32-42 cm) sobre el tercio medio de éste, ajustándolo sobre la piel para evitar arrugas. Se solicitó al paciente que no moviese el brazo ni hablase mientras se realizaba la medición.

Posteriormente se colocó al paciente en decúbito supino sobre la camilla y se llevó a cabo una nueva medición de la tensión arterial en el brazo determinado anteriormente como dominante. Se realizaron dos tomas de tensión arterial en ese brazo con una diferencia de dos minutos para obtener el valor medio de ambas. En caso de que hubiese una diferencia mayor de 5 mmHg entre ambas tomas, se realizó una tercera medición de tensión hasta conseguir

dos valores con una diferencia menor de 5 mmHg. La presión arterial anotada fue la media aritmética de las dos últimas mediciones.

Se solicitó al paciente que se colocase en bipedestación y se volvió de nuevo a tomar la tensión arterial después de tres minutos en bipedestación para valorar la presencia de hipotensión ortostática. Siguiendo el criterio de la American Neurological Association (ANA)⁽²²⁵⁾ se consideró que existía una alteración, cuando encontramos una caída de la tensión arterial sistólica > 20 mmHg o >10 mmHg de la tensión arterial diastólica. Se consideraron pacientes borderline aquellos que presentaban una caída de la TAS entre 10-20 mmHg.

4.7.3.1.2 Valoración del electrocardiograma

La ADA⁽³⁷⁾ recomienda realizar la maniobra de Valsalva, valorar el intervalo R-R en bipedestación y realizando respiraciones profundas. De estas pruebas, la única que no se realizó fue la maniobra de Valsalva por limitación técnica al no disponer de adaptador de boquilla para medidor de esfigmanómetro y por riesgo de hemorragia vítrea en caso de retinopatía diabética proliferativa.

Otros test diagnósticos de función autonómica cardiovascular que se llevaron a cabo fueron la medición de la frecuencia cardiaca en reposo y el intervalo QTc⁽³⁷⁾.

4.7.3.1.2.1 Electrocardiograma basal

El ECG basal fue utilizado para medir la FC y el intervalo QTc.

Se pidió al paciente que se desprendiese de todos los objetos metálicos que llevase (reloj, pulseras, anillos, pendientes, monedas, cinturones, etc.), ya que los metales son conductores eléctricos y el contacto con ellos podría alterar el registro. A continuación, le indicamos que se descubriera el tórax, se quitara los zapatos y se colocara en la camilla en decúbito supino. Con una gasa impregnada en alcohol se limpió la zona interior de las muñecas y de los tobillos del paciente (para disminuir la grasa de la piel y facilitar la conducción eléctrica). Finalmente se colocaron los cuatro electrodos periféricos en las muñecas y los tobillos del paciente, conectando cada uno de los cables a su electrodo correspondiente⁽²²⁶⁾.

- Cable RA (right arm o brazo derecho) o rojo al electrodo de la muñeca derecha.
- Cable LA (left arm o brazo izquierdo) o amarillo al electrodo de la muñeca izquierda.
- Cable LL (left leg o pierna izquierda) o verde al electrodo del tobillo izquierdo.
- Cable RL (right leg o pierna derecha) o negro al electrodo del tobillo derecho.

Se limpió con alcohol también las zonas donde se colocaron los electrodos torácicos y en los casos en los que fue necesario se rasuró previamente la piel. Posteriormente se colocaron los seis electrodos precordiales y los cables.

- V1. Cuarto espacio intercostal derecho, junto al esternón.
- V2. Cuarto espacio intercostal izquierdo, junto al esternón.
- V3. En un lugar equidistante entre V2 y V4 (a mitad del camino de la línea que une ambas derivaciones).
- V4. Quinto espacio intercostal izquierdo, en la línea medioclavicular.
- V5. Quinto espacio intercostal izquierdo, en la línea axilar anterior.
- V6. Quinto espacio intercostal izquierdo, en la línea axilar media.

Finalmente se seleccionó la velocidad estándar (25 mm/segundo) y se procedió a la realización de un electrocardiograma basal.

Se consideró sugestivo de afectación, cuando la frecuencia cardíaca fue superior a 100 pulsaciones por minuto⁽²²⁷⁾ (taquicardia) y el intervalo QTc fue igual o mayor a 440 ms⁽³⁷⁾.

4.7.3.1.2.2 Valoración de la frecuencia cardíaca con respiraciones profundas.

Permite valorar la inervación parasimpática. Una vez realizado el electrocardiograma basal, se retiraron las derivaciones precordiales manteniendo los electrodos periféricos para la realización de esta prueba.

Valora la variabilidad de la frecuencia cardíaca durante una serie de ciclos de respiración profunda. Se basa en que la frecuencia cardíaca disminuye durante la espiración y aumenta durante la inspiración. El paciente realizó 6 ciclos de respiraciones profundas (una respiración cada 10 segundos). Se realizó el cociente entre el R-R más largo, durante la espiración y el R-R más corto durante la fase de inspiración en tres de los seis ciclos, obteniendo como resultado final la media de las 3 determinaciones.

Se considera anormal una diferencia en el ritmo cardíaco ≤ 10 pulsaciones por minuto. En nuestro estudio se valoró la edad del paciente para determinar si el intervalo RR era patológico (*tabla 18*).

TABLA 17: VALORES NORMALES DEL RATIO RR INSPIRACIÓN-EXPIRACIÓN SEGÚN LA EDAD.

Edad	Valores normales RR respiración profunda
20-24	>1,17
25-29	>1,15
30-34	>1,13
35-39	>1,12
40-44	>1,10
45-49	>1,08
50-54	>1,07
55-59	>1,06
60-64	>1,04
65-69	>1,03
70-74	>1,02
75-79	>1,01
80-84	>1,00

4.7.3.1.2.3 Valoración de la frecuencia cardiaca en bipedestación.

Valora la variación de la FC provocada por el paso de la posición de supino a ortostatismo. En condiciones normales, se produce un aumento de la FC seguido por una disminución de la misma. El paciente, tras permanecer 3 minutos en decúbito supino, adoptó rápidamente (en menos de 3 segundos) la posición de bipedestación. Se calculó la relación del intervalo R-R registrado en el latido 30 y el intervalo R-R registrado en el latido 15 después de adoptar la posición de bipedestación. Se consideró que la prueba estaba alterada cuando el ratio 30:15 fue menor o igual a 1,03, incluyendo también a los pacientes con valores borderline ⁽³⁷⁾.

TABLA 18: INTERPRETACIÓN DE LAS PRUEBAS CARDIOVASCULARES.

Test NCV	Normal	Bordeline	Anormal
Pruebas de frecuencia cardiaca (FC)			
Respuesta de la FC a la bipedestación (30:15)	≥1,04	1,01-1,03	≤1,00
Respuesta de la FC a la respiración profunda (dependen de la edad)	≥15 respiraciones/min	11-14 respiraciones/min	≤10 respiraciones/min
FC en reposo			>100
Presión arterial (TA)			
Respuesta de la TA a la bipedestación después de 3 min.	Caída TAS <10 mmHg	11-20 mmHg	Caída TAS >20 mmHg Caída TAD >10 mmHg

4.7.3.2 Sistema sudomotor

La disfunción sudomotora fue valorada con el Neuropad®, un parche adhesivo que contiene sal de anhídrido de cloruro de cobalto y se coloca en la piel para detectar alteración en el Sistema Nervioso Simpático. Cuando hay una cantidad adecuada de sudor en la piel, cada molécula de sal absorbe seis moléculas de agua y el color del parche cambia de azul a rosa. El tiempo necesario para observar el cambio de color es inversamente proporcional a la hidratación de la piel, su temperatura y el grado de neuropatía ⁽¹⁴²⁾. Debe ser valorado en 10-15 min para que el test sea sensible.

Se realizó en una habitación con temperatura entre 20-25°C y con el paciente sin calcetines durante 10 min. Se colocó el parche entre la primera y la segunda cabeza metatarsal a nivel plantar, evitando zonas de hiperqueratosis ⁽⁹²⁾ y se valoró el cambio de coloración a los 15 minutos de su aplicación.

FIGURA 13: COLOCACIÓN DEL NEUROPAD® EN LA PLANTA DEL PIE.



4.8 CRONOGRAMA

- Febrero 2013-Julio 2013: Valoración de la situación actual de la cuestión. Diseño de la hoja de recogida de datos. Evaluación por el comité Ético de investigación clínica. Diseño de la batería de preguntas de valoración neuropática. Valoración de la comprensión de las preguntas por una muestra pequeña de población.
- Julio 2013-Noviembre 2014: Recogida de datos. Valoración de la neuropatía. Análisis de las huellas plantares de los pacientes.
- Noviembre 2014 –febrero 2015: Introducción de los datos estadísticos en el programa estadístico spss 17.
- Marzo 2015-mayo 2015: Análisis estadístico de los datos recogidos. Obtención de diferentes modelos logísticos de neuropatía.
- Junio 2015-octubre 2015: Conclusiones de los datos obtenidos.
- Noviembre-enero 2016: Diseño de la aplicación informática para el cálculo de riesgo de neuropática.
- Febrero 2016: Presentación de los resultados.

4.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar se realizó un estudio descriptivo de las diferentes variables para conocer las características de la muestra estudiada y se determinó la prevalencia de cada uno de los tipos de neuropatía.

Posteriormente se realizó un análisis bivariante para determinar que preguntas del cuestionario estaban asociadas con cada tipo de neuropatía.

Para evaluar la asociación entre cada ítem del cuestionario y las variables explicativas y padecer neuropatías se calculó tablas de doble entrada, estimando el p-valor de asociación mediante el test Chi-Cuadrado o test exacto de Fisher según el caso.

Para estimar la magnitud de las asociaciones de los ítems con padecer alguna neuropatía, se estimaron los Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza al 95% (IC 95%) mediante el ajuste de modelos logísticos. Posteriormente se realizó un ajuste simple para cada término y un ajuste multivariante para llegar a modelos óptimos.

En el ajuste multivariante se controló sobredispersión, variables de confusión y observaciones influyentes. La bondad de ajuste se comprobó evaluando la verosimilitud del modelo con el test Chi-Cuadrado y mediante el criterio AIC. La capacidad explicativa se evaluó mediante el cálculo de coeficiente R^2 de Nagelkerke. La capacidad predictiva se evaluó mediante el cálculo de la sensibilidad y especificidad del modelo con el punto de corte 0,5 así como la estimación del área bajo la curva ROC y un intervalo de confianza al 95%. También se muestra un análisis de variación del punto de corte de probabilidad del modelo logístico en función de la sensibilidad y especificidad.

Para los análisis se utilizó el programa estadístico SPSS v18 y el programa R 3.2.2.

5 RESULTADOS



5.1 CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

Se estudiaron un total de 111 sujetos, 34 pacientes con DM1 (30,6%) y 77 con DM2 (69,4%), de los cuales 73 eran hombres (65,8%) y 38 mujeres (34,2%). La edad de los pacientes estaba comprendida entre 23 y 81 años, siendo la edad media de $57,92 \pm 13,24$ años (IC 95% 55,45-60,38). El peso medio fue de $83,78 \pm 17,77$ kilos, (IC95% 80,47-87,08), con un mínimo de 48 kg y un máximo de 138,40 kg. Respecto al índice de masa corporal, el IMC medio fue de $30,02 \pm 5,55$ (IC95% 28,99-31,05) (obesidad tipo 1), siendo en mujeres $30,50 \pm 6,80$ (IC95% 28,33-32,66) y en hombres $29,77 \pm 4,80$ (IC95% 28,77-30,88).

En relación a la diabetes, la media de años de evolución de la enfermedad fueron $17,59 \pm 10,70$ (IC 95% 15,59-19,59). El 29,1% presentaban una evolución inferior a 10 años, el 37,3% de 11 a 20 años, el 21,8% de 21 a 30 años y un 11,8% más de 31 años.

Respecto a las variables demográficas de la muestra, destacar que solo el 9% de la muestra vivía sola. En nivel de estudios observado en pacientes fue elevado, encontrando que el 69,3% tenía estudios superiores o universitarios.

Se valoró la actividad física realizada entre la muestra. El 82,9% realizaba alguna actividad física frente al 17,1% que indicaba realizar una vida sedentaria. Un 42,3% realizaba una única actividad, pero un 40,5% alternaba dos o más actividades semanalmente. La actividad más frecuente fue caminar (71,1%), seguida de bicicleta (14,4%), tenis-padel (9,9%), gimnasia (9,9%), natación (5,4%) y baile (2,7%). Aunque "caminar" fue la actividad más realizada, solo el 45% indicaban hacerlo a diario.

De los pacientes estudiados, el 37,8% nunca había fumado, el 46,8% era exfumador y el 15,3% fumaba en el momento de realizar el estudio. La media de cigarrillos consumidos/día de los fumadores y exfumadores fue de 23,54. El 20,9% fumaban menos de 10 cigarrillos/día, el 40,3% consumía 10-20 cigarrillos/día, el 13,4% de 21-30 cigarrillos/día y el 25,4% más de 31 cigarrillos/día. El tiempo de fumador fue de 31,89 años de media. El tiempo de exfumador fue de 12,47 años de media.

TABLA 19: CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA (VARIABLES CUALITATIVAS).

Variable	Categorías	n (111)	%
Genero	Hombres	73	65,8
	Mujeres	38	34,2
Tipo de diabetes	Tipo 1	34	30,6
	Tipo 2	77	69,4
Nivel educativo	Sin estudios	1	0,9
	Estudios primarios	33	29,7
	Bachiller-formación profesional	45	40,5
	Estudios universitarios	32	28,8
Estado civil	Soltero	9	8,1
	Casado	82	73,9
	Separado/Divorciado	14	12,6
	Viudo	5	4,5
	Otro	1	0,9
Actividad física	Ejercicio físico	92	82,9
	Sedentarismo	19	17,1
Hábito tabáquico	No fumador	42	37,8
	Fumador	17	15,3
	Exfumador	52	46,8
Peso	Normopeso IMC (18,50-24,99)	23	20,7
	Sobrepeso (IMC 25-29,9)	35	31,5
	Obesidad IMC>30	53	47,7

TABLA 20: CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA (VARIABLES CUANTITATIVAS).

Variables	Media \pm dt	Rango	IC 95%
Edad	57,92 \pm 13,24 años	23-81 años	(55,45-60,38)
Duración de la diabetes (años)	17,59 \pm 10,70 años	0,3-53 años	(15,59-19,59)
IMC	30,02 \pm 5,55	18,51-47,06	(28,99-31,05)
TAS	139,18 \pm 16,87 mmHg	105-197 mmHg	(136,04-142,31)
TAD	73,63 \pm 10,49 mmHg	45-101 mmHg	(71,67-75,58)

El grado de control metabólico se determinó con los valores de HbA1c, glucemia, colesterol LDL, colesterol HDL, colesterol total y triglicéridos. Las complicaciones renales fueron valoradas con la creatinina, índice microalbúmina/creatinina y el filtrado glomerular.

TABLA 21: GRADO DE CONTROL METABÓLICO. RESULTADOS DE LOS PARÁMETROS DE LABORATORIO.

Valores de la analítica	Media \pm dt	Rango	IC (95%)
Glucemia basal	161,52 \pm 61,57	41-403	(149,95-173,08)
HbAc1	7,39 \pm 1,13	5,3-13,8	(7,18-7,60)
Triglicéridos	112,07 \pm 61,12	2-389	(100,54-123,59)
Colesterol HDL	52,26 \pm 16,59	19-101	(49,12-55,39)
Colesterol LDL	91,58 \pm 27,43	34-179	(86,40-96,75)
Colesterol total	166,64 \pm 32,20	98-269	(160,56-172,71)
Creatinina	0,91 \pm 0,27	0,45-2,07	(0,85-0,96)
Índice microalbúmina/ creatinina	44,36 \pm 152,71	0,52-1180	(12,26-76,45)
Filtrado glomerular	58,95 \pm 4,41	34,42-76,90	(58,11-59,79)

El valor medio de HbA1c fue de $7,39 \pm 1,13$, presentando 43 pacientes (39,1%) cifras menores de 7%, mientras que 67 pacientes (60,9%) estaban fuera del objetivo de control establecido por la ADA.

En la anamnesis se observó que la dislipemia e hipertensión eran los problemas más frecuentes entre los pacientes diabéticos, afectando a un 75,5% y 67,6% respectivamente. La nefropatía estaba presente en el 13,6% y la retinopatía tratada con terapia láser en un 41,3%.

TABLA 22: PACIENTES QUE NO ALCANZABAN OBJETIVOS TERAPÉUTICOS ADECUADOS.

Valores de la analítica	Pacientes con valores alterados	
	n	%
Glucemia basal >126 mg/dl	78	70,3
HbAc1 >7%	67	60,9
Triglicéridos >150 mg/dl	26	24,1
Colesterol HDL (mujeres <50 mg/dl; hombres <40 mg/dl)	31	28,7
Colesterol LDL >100 mg/dl	37	34,3
Colesterol total >250 mg/dl	17	15,7
Creatinina (mujeres >1,1 mg/dl y hombres >1,3 mg/dl)	22	20
Índice microalbúmina/creatinina >30 mg/dl	13	14,9
Filtrado glomerular <60 ml/min	13	12,3

TABLA 23: ANTECEDENTES REGISTRADOS DURANTE LA ANAMNESIS.

Antecedentes	Frecuencia (n) n=111	Porcentaje %
Enfermedad coronaria	20	18%
Hipertensión	75	67,6%
Enfermedad cerebrovascular	6	5,4%

Antecedentes	Frecuencia (n) n=111	Porcentaje %
Problemas cardiacos (valvulopatías)	8	7,2%
Dislipemia	83	75,5%
Nefropatía	15	13,6%
Retinopatía	45	41,3%
Cáncer	8	7,2%
Depresión	8	7,2%
Enfermedad pulmonar	10	9%

Se analizaron los tratamientos que tomaba cada paciente para establecer el grado de polimedicación existente (Tabla 24). La insulina fue utilizada por un 59,5% de pacientes, en un 41,4% como monoterapia y en un 25,2% combinada con tratamientos orales o con análogos de GLP-1. El 30,5% de los pacientes utilizaba dos tratamientos para el control de la diabetes, el 13,5% tomaba simultáneamente tres tratamientos, el 5,4% cuatro tratamientos y un 0,9% cinco tratamientos.

TABLA 24: MEDICACIÓN UTILIZADA POR LOS PACIENTES.

Tipo de medicamento	Frecuencia (n=111)	Porcentaje %
Protector gástrico	56	50,5
Omeprazol	54	48,6
Otros	2	1,8
Antitrombótico	49	44,1
Ácido acetilsalicílico	26	23,4
Clopidogrel	8	7,2
Otros Ej. Cilostazol	2	1,8
Combinación de los anteriores	13	11,7

Tipo de medicamento	Frecuencia (n=111)	Porcentaje %
Tratamiento patología venosa (Diosmina)	2	1,8
Hematológico (Hierro)	2	1,8
Anticoagulante (Acenocumarol-Simtrom®)	1	0,9
Tratamiento diabetes	111	100
Insulina	46	41,4
Análogo GLP1+Metformina	9	8,1
Insulina +Metformina	8	7,2
Análogo GLP1+Insulina	5	4,5
Análogo GLP1+Insulina+Metformina	5	4,5
Otros (combinación diferentes fármacos)	38	34,3
Antihipertensivos	67	60,9
IECA/ARA2	16	14,5
Betabloqueante+ARA2	9	8,2
Diurético+ARA2	9	8,2
Antagonista de Ca+ARA2	6	5,5
Otras combinaciones de fármacos	27	24,5
Tratamiento vías respiratorias	8	7,2
Inhaladores adrenérgicos	2	1,8
Otros inhaladores (anticolinérgicos, glucocorticoides)	2	1,8
Otros	4	3,6
Tratamiento cardiaco	3	2,7
Antiarrítmicos	2	1,8
Otros	1	0,9
Tratamiento dislipemias	79	71,2
Estatina monoterapia	64	57,7
Otros	7	6,3
Combinación Estatina y otros	8	7,2
Tratamiento urológico	5	4,5
Fármacos hipertrofia próstata benigna	4	3,6
Antiespasmódicos	1	0,9
Tratamiento endocrino	12	10,9

Tipo de medicamento	Frecuencia (n=111)	Porcentaje %
Terapia tiroidea	9	8,2
Otros	3	2,7
Tratamiento musculoesquelético	17	15,5
Fármacos para estructura ósea	8	7,3
Antiinflamatorios/Analgésico	4	3,6
Otros	5	4,5
Tratamiento Sistema Nervioso	23	20,9
Antidepresivos	7	6,4
Ansiolíticos	7	6,4
Antiepilépticos	4	3,6
Otros	5	4,5

La media de medicamentos que tomaban los pacientes fue $3,89 \pm 1,74$ (IC95% 3,56-4,21). El 37,9% toma cinco o más medicamentos de forma crónica.

TABLA 25: NÚMERO DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS POR LOS PACIENTES.

Nº de fármacos que toma el paciente	Frecuencia (n)	Porcentaje %
1	9	8,3
2	18	16,7
3	22	20,4
4	18	16,7
5	16	14,8
6	19	17,6
7	5	4,6
8	1	0,9

5.2 CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL PIE Y SUS CUIDADOS

En relación a las complicaciones de la diabetes en el pie, el 8,1% había sufrido una úlcera cutánea en uno o ambos pies, localizadas todas ellas en el primer dedo o en el dorso del pie. De ellos, el 1,8% evolucionó a una amputación del antepié. Un 1,8% acudió a consulta presentando una alteración de Charcot.

Al analizar los antecedentes quirúrgicos, el 13,5% había sido intervenido quirúrgicamente en el pie, de ellos un 5,4% había sido intervenido de un solo pie y el 8,1% de ambos, siendo la cirugía para el tratamiento de onicriptosis o uña encarnada la más frecuente, observándose en 9 pacientes.

En la valoración vascular, observamos la presencia de signos que indiquen la existencia de daño arterial: frialdad, palidez, piel fina, ausencia de vello, engrosamiento ungueal. El signo que se encontró con mayor frecuencia entre todos los pacientes de la muestra, fue la presencia de piel fina (72,2%), ausencia de vello (50,6%) y engrosamiento ungueal (49,5%), a diferencia de la palidez que solo se observó en un 7,8% de los pacientes estudiados. La claudicación intermitente, referida por los pacientes como dolor en la parte posterior de la pantorrilla, fue detectada en un 26,1% de la muestra.

Respecto a la palpación de pulsos, observamos que en el miembro inferior derecho ambos pulsos fueron permeables en el 67% de los pacientes, mientras que en un 24,5% fue palpable solo uno de ellos y en un 8,5% no fueron detectables ninguno de los dos, tibial posterior y pedio. En la pierna izquierda los datos obtenidos fueron similares, encontrando ambos pulsos permeables en el 67% de los casos, permeable únicamente uno en el 25,5% y no palpable en ninguna arteria en un 7,5%.

La clasificación de la arteriopatía realizada por el ITB determinó que el 64,5% de los pacientes no presentaban ninguna alteración, frente al 35,5% que tenían arteriopatía, de los cuales el 15,5% tenía afectación de solo a un miembro inferior y el 20% presentaba lesión en ambas extremidades inferiores.

Al categorizar el grado de afectación, detectamos que presentaban una arteriopatía el 27,3% en el miembro inferior derecho y el 28,2% en el miembro inferior izquierdo.

TABLA 26: CLASIFICACIÓN DE LA ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA EN MIEMBROS INFERIORES.

Vascularización ITB	Frecuencia (n=110)	Porcentaje %
Miembro inferior derecho		
Arteriopatía periférica moderada (ITB 0,41-0,9)	10	9,1
Diagnóstico incierto (ITB 0,91-0,99)	9	8,2
ITB normal (ITB 1-1,29)	80	72,7
Calcificación arterial (ITB >1,3)	11	10
Miembro inferior izquierdo		
Arteriopatía periférica grave (ITB 0-0,4)	1	0,9
Arteriopatía periférica moderada (ITB 0,41-0,9)	10	9,1
Diagnóstico incierto (ITB 0,91-0,99)	3	2,7
ITB normal (ITB 1-1,29)	79	71,8
Calcificación arterial (ITB >1,3)	17	15,5

El 44,7% de los pacientes que presentaron neuropatía sensitiva y/o motora tenían una arteriopatía en miembros inferiores ($p=0,097$) y el 50% de los pacientes con neuropatía cardiovascular también obtuvieron un índice tobillo-brazo alterado ($p=0,197$).

En el cuidado de los pies, observamos que menos de la mitad de la muestra, el 47,1% de los pacientes, había acudido al menos en una ocasión en su vida al podólogo para realizar una revisión de los mismos. El 76,2% de los pacientes con neuropatía sensitiva recibían tratamiento quiropodológico de forma regular en el podólogo ($p=0,004$), frente a un 41% de los pacientes con afectación motora ($p=0,317$).

El 28,8% había utilizado un tratamiento ortopodológico propuesto por un podólogo o traumatólogo para solucionar un problema biomecánico, el 0,9% una ortesis de silicona para tratamiento de deformidades de los dedos, el 2,7% había llevado una férula y solo un 0,9% había usado un calzado ortopédico que se adaptara perfectamente a su pie. El 61,7% de los pacientes con neuropatía sensitiva y/o motora no tenía ningún tratamiento podológico que disminuyese las zonas de presión provocadas por las deformidades y la falta de sensibilidad, evitando así complicaciones como la úlcera ($p=0,201$).

Respecto al lavado de los pies en la muestra estudiada, el 66,7% lo hacía una vez al día, frente al 19,8% que lo hacía cada dos días y el 9,9% que llevaba a cabo la higiene cada más de tres días. Tras ello, el 5,9% no realizaba ningún tipo de secado, manteniendo el pie húmedo y haciéndolo más susceptible a infecciones fúngicas y bacterianas. El 42,6% se secaba a nivel plantar, dorsal o ambas, pero no prestaba atención al secado interdigital, convirtiendo de nuevo al pie vulnerable frente a lesiones. A pesar de la habitual sequedad en los pies, solo el 24,3% de los pacientes se aplicaba crema hidratante de forma diaria, el 36% lo hacía de forma semanal y un 42,3% afirmaba no aplicarse nunca ningún tipo de hidratación. Es importante reseñar, que el corte de uñas debe ser realizado por un profesional para evitar lesiones a nivel del dedo, zona del pie que se afecta de forma precoz en las neuropatías. En nuestro estudio hemos observado que solo el 10% acudía al podólogo de forma regular para que éste le tratase y cortase las uñas, frente al 72,7% que lo hacía él mismo en su domicilio sin instrumental adecuado o el 6,4% que acudía a un esteticien para llevar a cabo este tratamiento.

En los pacientes con neuropatía sensitiva se observó que el 52,4% se cortaban las uñas en el domicilio ($p=0,004$), el 81% realizaba el lavado de los pies una vez al día ($p= 0,254$) y el 72,2% lleva a cabo un secado del pie a nivel interdigital, plantar y dorsal ($p=0,005$). Solo el 33,3% hidrataba sus pies de forma diaria ($p=0,272$).

Valoramos también el tipo de calzado y sus características para comprobar si éste cumplía con los requisitos necesarios para evitar roces y lesiones en pacientes diabéticos: adecuada adaptación, amortiguación, cierre y material de tejidos nobles. En el total de la muestra, el calzado más usado fue la sandalia (26,1%) seguido del mocasín (21,6%). En relación al ajuste del calzado, el 21,6% no tenían ningún tipo de cierre, frente al 78,4% que lo presentaban, siendo los cordones el más utilizado (32,4%). El material de fabricación fue piel en el 55% de los casos. El tipo de punta del calzado más frecuente fue la circular, redonda u ovalada (61,3%), encontrando tan solo un 3,6% de pacientes que utilizaron una puntera fina, pero hay que destacar que un 25,2% llevaba la puntera abierta, haciendo más vulnerable al pie a lesiones por traumatismos.

FIGURA 14: TIPOS DE CALZADO (%) UTILIZADOS POR LA MUESTRA.

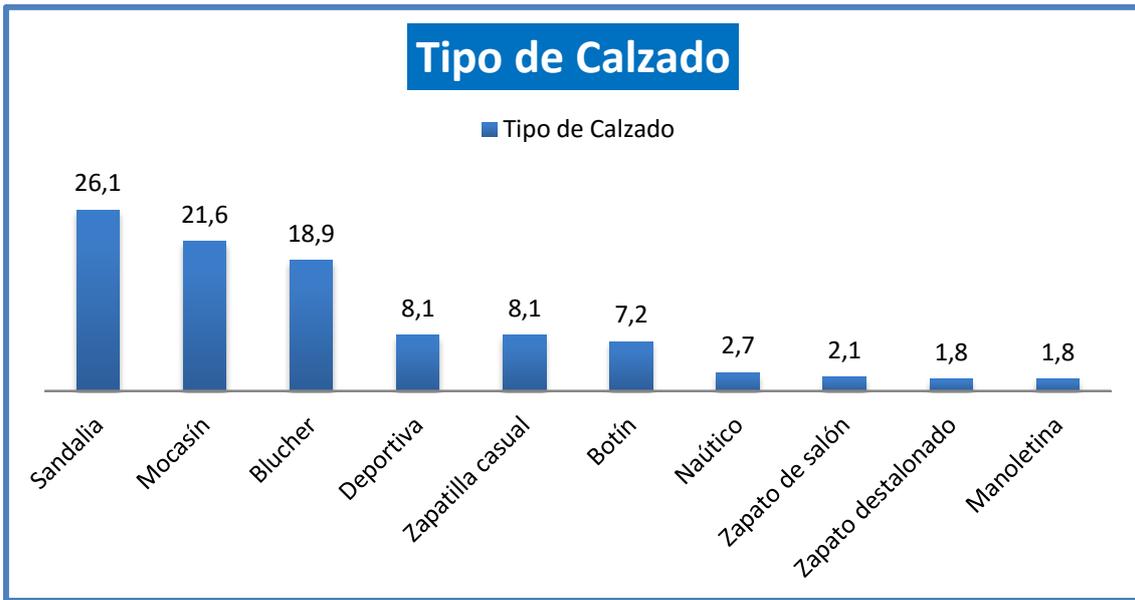
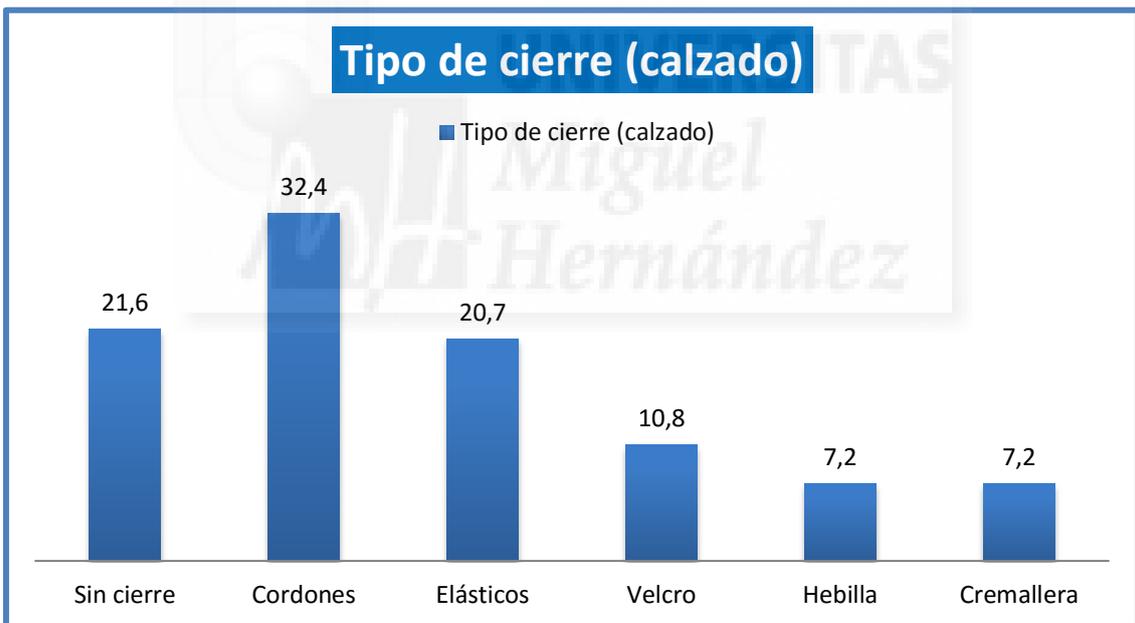


FIGURA 15: TIPOS DE CIERRE DEL CALZADO (%) OBSERVADO EN LA MUESTRA.



A pesar de que se recomienda que el calzado en los pacientes diabéticos no tenga costuras en el interior para evitar roces u heridas, solo un 7,5% de ellos utilizaba un calzado con el interior de éste adecuado, frente al 92,5% que presentaba costuras y dobleces. Para poder realizar correctamente el despegue de los dedos durante la deambulación es necesario que el calzado se flexione a nivel de la articulación metatarsofalángica, sin embargo, solo el 56,5% de los calzados valorados lo hacía a ese nivel, y un 41,7% se flexionaba proximal a ella, predisponiendo a patologías podológicas.

En los pacientes con neuropatía motora, y por tanto con deformidades en el pie, encontramos que un 59% utilizaba calzado de piel ($p=0,531$), un 28,2% se abrochaba el calzado a través de cordones, seguido de un 25,6% que lo hacía mediante elástico o gomas ($p=0,466$) y en el 56,4% las punteras fueron redondas, circulares u ovaladas ($p=0,757$). En prácticamente la mitad de los pacientes con neuropatía sensitiva el calzado era de piel (52,4%), pero un 38,1% acudieron a consulta con un calzado de material sintético; el broche fue mediante cordones en el 28,6% y con velcros en un 23,8%, siendo éste último el tipo de ajuste más adecuado porque permite regular la tensión ejercida en los pacientes con afectación de la sensibilidad.

En relación al sudor del pie, consideramos que existía afectación del sudor, cuando el Neuropad® presentó un color azul o con trazas azules. Se determinó la presencia de alteración del sudor en un 61,3% de los pacientes del estudio, encontrando afectación en el pie derecho en un 56,7% y en el pie izquierdo en un 58,5%.

TABLA 27: INTERPRETACIÓN DEL NEUROPAD® SEGÚN LOS DIFERENTES COLORES ENCONTRADOS.

Color del Neuropad®	Frecuencia (n)	Porcentaje%
Pie derecho		
Rosa (sin alteración)	48	43,2
Azul o trazas azules (alterado)	63	56,7
Pie izquierdo		
Rosa (sin alteración)	46	41,4
Azul o trazas azules (alterado)	65	58,5

El Neuropad® no se asoció significativamente a ninguna de las neuropatías: sensitiva, motora y cardiovascular.

TABLA 28: ASOCIACIÓN ENTRE NEUROPAD® Y LOS DIFERENTES TIPOS DE NEUROPATIAS.

Neuropad®		No neuropatía		Neuropatía		p-valor
		n	%	n	%	
Afectación SENSITIVA	Rosa	36	83,70%	7	16,30%	0,625
	Azul o trazas azules	53	79,1%	14	20,90%	
Afectación MOTORA	Rosa	29	70,70%	12	29,30%	0,154
	Azul o trazas azules	35	56,50%	27	43,50%	
Neuropatía CARDIOVASCULAR	Rosa	39	95,10%	2	4,90%	0,123
	Azul o trazas azules	55	84,60%	10	15,40%	

La existencia de fisuras y sequedad en los pies también denota la presencia de anhidrosis en miembros inferiores. Un 45% de los pacientes presentaron fisuras o descamación en uno o ambos pies siendo el lugar más frecuente de localización entre el 3º y 4º espacio interdigital en ambos pies (pie derecho el 28,9% y pie izquierdo 34,9%). Respecto a la presencia de sequedad, encontramos en un 79,3% de los pacientes signos visibles de falta de hidratación en todo el pie en general y especialmente en el talón.



5.3 PREVALENCIA DE LA NEUROPATÍA Y FACTORES ASOCIADOS.

5.3.1 Neuropatía global: prevalencia de una o más neuropatías.

De todos los pacientes estudiados, un 46,9% presentaba algún tipo de afectación (sensitiva, motora o cardiovascular) y el 13,3% tenía al menos dos de ellas. Solo en el 2% de la muestra se detectó la presencia de neuropatía periférica (sensitiva y motora) y neuropatía cardiovascular de forma simultánea.

TABLA 29: NÚMERO DE NEUROPATÍAS DETECTADAS.

Numero de neuropatías alteradas	Frecuencia (n)	Porcentaje %
0	52	53,1
1	31	31,6
2	13	13,3
3	2	2

Al realizar el análisis bivalente de “neuropatía global” (presencia de algún tipo de neuropatía), observamos que el Neuropad® ($p=0,034$) y el nivel de estudios ($p=0,011$) se asociaron de forma significativa (tabla 30).

TABLA 30. NÚMERO Y PREVALENCIAS DE NEUROPATÍA GLOBAL EN NIVELES DE VARIABLES EXPLICATIVAS. P-VALOR DE ASOCIACIÓN ESTIMADO POR TEST CHI-CUADRADO O TEST EXACTO DE FISHER.

		Neuropatía global				p-valor
		No neuropatía		Neuropatía		
		n	%	n	%	
Edad	< 50 años	18	66,7%	9	33,3%	0,197
	50-65 años	25	50,0%	25	50,0%	
	> 65 años	15	44,1%	19	55,9%	
Sexo	Hombre	39	53,4%	34	46,6%	0,842
	Mujer	19	50,0%	19	50,0%	

		Neuropatía global				p-valor
		No neuropatía		Neuropatía		
		n	%	n	%	
Años evolución diabetes	De 0-10 años	15	46,9%	17	53,1%	0,076
	De 11 a 20 años	28	68,3%	13	31,7%	
	De 21 a 30 años	9	37,5%	15	62,5%	
	>=31 años	6	46,2%	7	53,8%	
IMC	Normopeso (IMC<25)	13	59,1%	9	40,9%	0,268
	Sobrepeso (IMC 25-29)	20	58,8%	14	41,2%	
	Obesidad (IMC ≥30)	23	43,4%	30	56,6%	
Hemoglobina glicosilada	HbA1c <7	19	44,2%	24	55,8%	0,174
	HbA1c ≥7	39	58,2%	28	41,8%	
Creatinina	normales	48	54,5%	40	45,5%	0,482
	alterados	10	45,5%	12	54,5%	
Colesterol total	correcto <200 mg/dl	48	52,7%	43	47,3%	1,000
	alterado ≥200 mg/dl	9	52,9%	8	47,1%	
Frecuencia caminar	Anda diariamente	22	44,0%	28	56,0%	0,130
	Anda otra frecuencia	36	59,0%	25	41,0%	
ITB	No arteriopatía	41	57,7%	30	42,3%	0,112
	Arteriopatía	16	41,0%	23	59,0%	
Hábito tabaco	No	19	45,2%	23	54,8%	0,502
	Fumador	10	58,8%	7	41,2%	
	Exfumador	29	55,8%	23	44,2%	
Nivel estudios	Sin estudios-Primarios	11	32,4%	23	67,6%	0,011*
	Bachiller- FP	25	55,6%	20	44,4%	
	Universitario	22	68,8%	10	31,3%	
Convivencia	Vive con alguien	55	54,5%	46	45,5%	0,189
	Vive solo	3	30,0%	7	70,0%	
Neuropad®	Rosa o casi rosa	28	65,1%	15	34,9%	0,034*
	Azul completo o algunas o bastantes trazas azules	30	44,1%	38	55,9%	

* p-valor < 0,05

De las 45 preguntas contestadas por los pacientes, 9 preguntas se asociaron significativamente a la neuropatía global (p<0,05) (tabla 31).

TABLA 31: NÚMERO Y PREVALENCIAS DE NEUROPATÍA GLOBAL EN CADA PREGUNTA DEL CUESTIONARIO. P-VALOR DE ASOCIACIÓN ESTIMADO POR TEST EXACTO DE FISHER.

		Neuropatía global				p-valor
		No neuropatía		Neuropatía		
		n	%	n	%	
Pregunta_1	No, nunca	45	57,7%	33	42,3%	0,091
	Si, alguna vez o frecuentemente	12	38,7%	19	61,3%	
Pregunta_2	No, nunca	47	59,5%	32	40,5%	0,009*
	Si, alguna vez o frecuentemente	9	30,0%	21	70,0%	
Pregunta_3	No, nunca	27	65,9%	14	34,1%	0,032*
	Si, alguna vez o frecuentemente	31	44,3%	39	55,7%	
Pregunta_4	No, nunca	32	61,5%	20	38,5%	0,087
	Si, alguna vez o frecuentemente	26	44,1%	33	55,9%	
Pregunta_5	No, nunca	44	58,7%	31	41,3%	0,068
	Si, alguna vez o frecuentemente	14	38,9%	22	61,1%	
Pregunta_6	No, nunca	43	59,7%	29	40,3%	0,048*
	Si, alguna vez o frecuentemente	15	39,5%	23	60,5%	
Pregunta_7	No, nunca	49	54,4%	41	45,6%	0,469
	Si, alguna vez o frecuentemente	9	45,0%	11	55,0%	
Pregunta_8	No, nunca	49	52,7%	44	47,3%	0,793
	Si, alguna vez o frecuentemente	8	47,1%	9	52,9%	
Pregunta_9	No, nunca	48	55,8%	38	44,2%	0,168
	Si, alguna vez o frecuentemente	9	39,1%	14	60,9%	
Pregunta_10	No	43	56,6%	33	43,4%	0,295
	Si	14	45,2%	17	54,8%	
Pregunta_11	No, nunca	52	59,1%	36	40,9%	0,009*
	Si, alguna vez o frecuentemente	6	26,1%	17	73,9%	
Pregunta_12	Si siempre	51	54,3%	43	45,7%	0,430
	No nunca o alguna vez	7	41,2%	10	58,8%	
Pregunta_13	No, nunca	57	53,8%	49	46,2%	0,191
	Si, alguna vez o frecuentemente	1	20,0%	4	80,0%	
Pregunta_14	Si siempre	48	55,2%	39	44,8%	0,258
	No nunca o alguna vez	10	41,7%	14	58,3%	
Pregunta_15	No, nunca	52	55,9%	41	44,1%	0,121
	Si, alguna vez o frecuentemente	6	33,3%	12	66,7%	
Pregunta_16	No, nunca	46	65,7%	24	34,3%	<0,001*
	Si, alguna vez o frecuentemente	12	29,3%	29	70,7%	
Pregunta_17	No, nunca	28	62,2%	17	37,8%	0,124
	Si, alguna vez o frecuentemente	30	46,9%	34	53,1%	
Pregunta_18	No, nunca	40	57,1%	30	42,9%	0,240
	Si, alguna vez o frecuentemente	18	45,0%	22	55,0%	
Pregunta_19	No, nunca	39	56,5%	30	43,5%	0,170
	Si, alguna vez o frecuentemente	17	42,5%	23	57,5%	
Pregunta_20	No	48	54,5%	40	45,5%	0,226
	Si	8	38,1%	13	61,9%	
Pregunta_21	No	51	53,1%	45	46,9%	0,783
	Si	7	46,7%	8	53,3%	
Pregunta_22	No	34	54,0%	29	46,0%	0,846
	Si	23	51,1%	22	48,9%	
Pregunta_23	No	48	57,8%	35	42,2%	0,069
	Si	9	36,0%	16	64,0%	

		Neuropatía global				p-valor
		No neuropatía		Neuropatía		
		n	%	n	%	
Pregunta_24	No	55	55,0%	45	45,0%	0,083
	Si	2	22,2%	7	77,8%	
Pregunta_25	No	56	54,4%	47	45,6%	0,186
	Si	1	20,0%	4	80,0%	
Pregunta_26	No	56	56,0%	44	44,0%	0,044*
	Si	2	20,0%	8	80,0%	
Pregunta_27	No	50	60,2%	33	39,8%	0,005*
	Si	8	28,6%	20	71,4%	
Pregunta_28	Si	52	56,5%	40	43,5%	0,120
	No	6	33,3%	12	66,7%	
Pregunta_29	No	48	53,9%	41	46,1%	0,487
	Si	10	45,5%	12	54,5%	
Pregunta_30	No	41	55,4%	33	44,6%	0,314
	Si	16	44,4%	20	55,6%	
Pregunta_31	No	50	53,2%	44	46,8%	0,782
	Si	7	46,7%	8	53,3%	
Pregunta_32	No	42	58,3%	30	41,7%	0,114
	Si	16	42,1%	22	57,9%	
Pregunta_33	No, nunca	32	49,2%	33	50,8%	0,564
	Si, alguna vez o frecuentemente	25	55,6%	20	44,4%	
Pregunta_34	No, nunca	26	41,9%	36	58,1%	0,033*
	Si, alguna vez o frecuentemente	30	63,8%	17	36,2%	
Pregunta_35	No, nunca	38	53,5%	33	46,5%	0,692
	Si, alguna vez o frecuentemente	19	48,7%	20	51,3%	
Pregunta_36	No, nunca	51	52,6%	46	47,4%	0,771
	Si, alguna vez o frecuentemente	6	46,2%	7	53,8%	
Pregunta_37	No, nunca	46	55,4%	37	44,6%	0,268
	Si, alguna vez o frecuentemente	11	40,7%	16	59,3%	
Pregunta_38	No, nunca	29	55,8%	23	44,2%	0,451
	Si, alguna vez o frecuentemente	28	48,3%	30	51,7%	
P39_40 (P46)	No	30	63,8%	17	36,2%	0,054
	Si	28	43,8%	36	56,3%	
Pregunta_41	No, nunca	25	52,1%	23	47,9%	1,000
	Si, alguna vez o frecuentemente	31	50,8%	30	49,2%	
Pregunta_42	No, nunca	38	63,3%	22	36,7%	0,012*
	Si, alguna vez o frecuentemente	19	38,0%	31	62,0%	
Pregunta_43	No, nunca	38	56,7%	29	43,3%	0,242
	Si, alguna vez o frecuentemente	19	44,2%	24	55,8%	
Pregunta_44	No, nunca	42	54,5%	35	45,5%	0,411
	Si, alguna vez o frecuentemente	15	45,5%	18	54,5%	
Pregunta_45	No	52	55,3%	42	44,7%	0,086
	Si	4	28,6%	10	71,4%	

* p-valor < 0,05

5.3.2 Neuropatía periférica

5.3.2.1 *Afectación sensitiva*

Respecto a la exploración con el monofilamento de Semmes Weinstein, observamos que no notaban el monofilamento en cuatro o más puntos explorados el 15,3% en el pie derecho y el 14,4% en pie izquierdo. Al valorar ambos pies, detectamos que 20 pacientes (18,8%) eran susceptibles de presentar una alteración de la sensibilidad a la presión. Las zonas donde los pacientes referían una mayor afectación fueron en ambos pies el pulpejo del primer dedo (no lo notaron un 18% en el derecho y un 18,9% en el izquierdo), tercer dedo (19,8% pie dcho vs 18,9% pie izdo) y quinto dedo (15,3% pie dcho vs 17,1% pie izdo). Los lugares menos afectados, donde un mayor porcentaje de pacientes indicaba percibir correctamente el monofilamento fueron la zona del arco (no lo notaron en un 5,4% en ambos pies), la zona lateral del mediopié, (9,9% pie dcho vs 7,2% pie izdo) y a nivel del primer espacio interdigital (6,4% pie dcho vs 7,3% pie izdo).

TABLA 32: PORCENTAJE DE AFECTACIÓN DE LA SENSIBILIDAD A LA PRESIÓN VALORADA CON MONOFILAMENTO 5.07 EN DISTINTAS ZONAS DEL PIE.

Lugar explorado	Dcho (% pacientes con zona afectada)	Izdo (% pacientes con zona afectada)
1 (pulpejo 1º dedo)	18	18,9
2 (pulpejo 3º dedo)	19,8	18,9
3 (pulpejo 5º dedo)	15,3	17,1
4 (1º cabeza metatarsal)	12,6	9,9
5 (3º cabeza metatarsal)	11,7	9
6 (5º cabeza metatarsal)	14,4	13,5
7 (Arco interno)	5,4	5,4
8 (Zonal lateral mediopié)	9,9	7,2
9 (zona plantar talón)	12,6	11,7
10 (espacio interdigital)	6,4	7,3

Respecto a la sensibilidad vibratoria, el valor medio del diapason graduado de Rydel Seiffer valorado en el primer dedo fue de $4,16 \pm 2,33$ (IC95% 3,73-4,60) en el pie derecho y de

4,27 ± 2,09 (IC95% 3,87-4,66). Los resultados fueron patológicos al promediar todas las articulaciones exploradas (puntuación <4 en pacientes ≥60 años o <6 en pacientes <60 años) en 64 pacientes (57,7%) en el pie derecho y 64 pacientes (57,7%) en el pie izquierdo. Al valorar ambos pies, encontramos que 73 pacientes (65,8%) tuvieron como resultado puntuaciones bajas en uno o ambos pies, lo que denota la presencia de una alteración en la sensibilidad vibratoria.

Valorando la sensibilidad dolorosa con el pinprick en once zonas (añadiendo la zona dorsal del primer dedo a las exploradas con el monofilamento), y considerando que existe una afectación de la misma cuando el paciente no detecta dolor del pinchazo en al menos cuatro de ellas, encontramos que estaba alterada esta sensibilidad en 17 pacientes (15,5%). En el dorso del primer dedo, a nivel del pliegue ungueal, fue patológica en 12 pacientes (10,9%).

TABLA 33: PORCENTAJE DE AFECTACIÓN DE LA SENSIBILIDAD DOLOROSA VALORADA CON EL PINPRICK EN DISTINTAS ZONAS DEL PIE.

Lugar explorado	Dcho (% pacientes con zona afectada)	Izdo (% pacientes con zona afectada)
1 (pulpejo 1º dedo)	12,8	12,8
2 (pulpejo 3º dedo)	16,5	16,5
3 (pulpejo 5º dedo)	13,8	11
4 (1º cabeza metatarsal)	9,1	7,3
5 (3º cabeza metatarsal)	9,1	6,4
6 (5º cabeza metatarsal)	13,6	10,9
7 (arco interno)	2,7	2,7
8 (zona lateral mediopié)	7,7	5,5
9 (zona plantar talón)	10,9	7,3
10 (espacio interdigital)	7,3	7,3
11 (zona dorsal 1º dedo, pliegue ungueal)	8,3	8,3

La ADA establece que con una de las tres pruebas alteradas se puede considerar la presencia de neuropatía sensitiva, siendo más fiable el diagnóstico si hay presente al menos dos pruebas patológicas (combinación de monofilamento y otra prueba). En nuestro estudio consideramos que existía una alteración sensitiva cuando encontramos al menos dos

sensibilidades disminuidas. Presentaron dos o más sensibilidades alteradas 17 pacientes (15,5%) con afectación en el pie derecho y 16 (14,5%) en el pie izquierdo. Al analizar ambos pies, concluimos que 21 pacientes (19,1%) presentarían una neuropatía sensitiva.

Se realizó un análisis bivalente para determinar qué factores se encontraban asociados de forma significativa a la presencia de neuropatía sensitiva y se observó que ninguna de las variables analizadas estaba relacionada con ésta (tabla 34).

TABLA 34: NÚMERO Y PREVALENCIA DE NEUROPATÍA SENSITIVA EN VARIABLES EXPLICATIVAS. P-VALOR DE ASOCIACIÓN ESTIMADO POR TEST CHI-CUADRADO O TEST EXACTO DE FISHER.

		Neuropatía Sensitiva				p-valor
		No neuropatía		Neuropatía		
		n	%	n	%	
Edad	< 50 años	24	92,3%	2	7,7%	0,151
	50-65 años	37	74,0%	13	26,0%	
	> 65 años	28	82,4%	6	17,6%	
Sexo	Hombre	58	79,5%	15	20,5%	0,798
	Mujer	31	83,8%	6	16,2%	
Años evolución diabetes	De 0-10 años	26	83,9%	5	16,1%	0,361
	De 11 a 20 años	36	87,8%	5	12,2%	
	De 21 a 30 años	17	70,8%	7	29,2%	
	>=31 años	10	76,9%	3	23,1%	
IMC	Normopeso (IMC<25)	18	85,7%	3	14,3%	0,680
	Sobrepeso (IMC 25-29)	28	82,4%	6	17,6%	
	Obesidad (IMC ≥30)	41	77,4%	12	22,6%	
Hemoglobina glicosilada	HbA1c <7	33	78,6%	9	21,4%	0,803
	HbA1c ≥7	55	82,1%	12	17,9%	
Creatinina	Correcto	70	80,5%	17	19,5%	1,000
	Alterado	18	81,8%	4	18,2%	
Colesterol total	Correcto <200 mg/dl	72	79,1%	19	20,9%	0,517
	Alterado ≥200 mg/dl	15	88,2%	2	11,8%	
Frecuencia caminar	Anda diariamente	38	76,0%	12	24,0%	0,330
	Anda otra frecuencia	51	85,0%	9	15,0%	

		Neuropatía Sensitiva				p-valor
		No neuropatía		Neuropatía		
		n	%	n	%	
ITB	No arteriopatía	59	84,3%	11	15,7%	0,217
	Arteriopatía	29	74,4%	10	25,6%	
Hábito tabaco	Nunca ha fumado	35	83,3%	7	16,7%	0,496
	Fumador	15	88,2%	2	11,8%	
	Exfumador	39	76,5%	12	23,5%	
Nivel estudios	Sin estudios-Primarios	24	70,6%	10	29,4%	0,171
	Bachiller- FP	37	84,1%	7	15,9%	
	Universitario	28	87,5%	4	12,5%	
Convivencia	Vive con alguien	79	79,0%	21	21,0%	0,204
	Vive solo	10	100,0%	0	0%	

* p-valor < 0,05

De las 45 preguntas contestadas por los pacientes 19 preguntas fueron significativas en relación con la presencia de neuropatía sensitiva. A continuación se muestra una tabla con el número y prevalencia de neuropatía en cada pregunta del cuestionario.

TABLA 35: NÚMERO Y PREVALENCIAS DE NEUROPATÍA SENSITIVA EN CADA PREGUNTA DEL CUESTIONARIO. P-VALOR DE ASOCIACIÓN ESTIMADO POR TEST EXACTO DE FISHER.

		Neuropatía Sensitiva				p-valor
		No neuropatía		Neuropatía		
		n	%	n	%	
Pregunta_1	No, nunca	68	87,2%	10	12,8%	0,025*
	Si, alguna vez o frecuentemente	20	66,7%	10	33,3%	
Pregunta_2	No, nunca	70	88,6%	9	11,4%	0,002*
	Si, alguna vez o frecuentemente	17	58,6%	12	41,4%	
Pregunta_3	No, nunca	38	92,7%	3	7,3%	0,022*
	Si, alguna vez o frecuentemente	51	73,9%	18	26,1%	
Pregunta_4	No, nunca	49	94,2%	3	5,8%	0,001*
	Si, alguna vez o frecuentemente	40	69,0%	18	31,0%	
Pregunta_5	No, nunca	65	87,8%	9	12,2%	0,018*
	Si, alguna vez o frecuentemente	24	66,7%	12	33,3%	
Pregunta_6	No, nunca	66	91,7%	6	8,3%	<0,001*
	Si, alguna vez o frecuentemente	23	62,2%	14	37,8%	
Pregunta_7	No, nunca	75	83,3%	15	16,7%	0,336
	Si, alguna vez o frecuentemente	14	73,7%	5	26,3%	
Pregunta_8	No, nunca	75	81,5%	17	18,5%	0,738
	Si, alguna vez o frecuentemente	13	76,5%	4	23,5%	
Pregunta_9	No, nunca	74	87,1%	11	12,9%	0,012*
	Si, alguna vez o frecuentemente	14	60,9%	9	39,1%	
Pregunta_10	No	64	84,2%	12	15,8%	0,111
	Si	21	70,0%	9	30,0%	

		Neuropatía Sensitiva				p-valor
		No neuropatía		Neuropatía		
		n	%	n	%	
Pregunta_11	No, nunca	77	87,5%	11	12,5%	0,001*
	Si, alguna vez o frecuentemente	12	54,5%	10	45,5%	
Pregunta_12	Si siempre	79	84,9%	14	15,1%	0,019*
	No nunca o alguna vez	10	58,8%	7	41,2%	
Pregunta_13	No, nunca	88	83,8%	17	16,2%	0,005*
	Si, alguna vez o frecuentemente	1	20,0%	4	80,0%	
Pregunta_14	Si siempre	74	86,0%	12	14,0%	0,017*
	No nunca o alguna vez	15	62,5%	9	37,5%	
Pregunta_15	No, nunca	81	88,0%	11	12,0%	<0,001*
	Si, alguna vez o frecuentemente	8	44,4%	10	55,6%	
Pregunta_16	No, nunca	63	90,0%	7	10,0%	0,002*
	Si, alguna vez o frecuentemente	26	65,0%	14	35,0%	
Pregunta_17	No, nunca	39	86,7%	6	13,3%	0,221
	Si, alguna vez o frecuentemente	48	76,2%	15	23,8%	
Pregunta_18	No, nunca	61	87,1%	9	12,9%	0,041*
	Si, alguna vez o frecuentemente	27	69,2%	12	30,8%	
Pregunta_19	No, nunca	60	88,2%	8	11,8%	0,012*
	Si, alguna vez o frecuentemente	27	67,5%	13	32,5%	
Pregunta_20	No	71	81,6%	16	18,4%	0,551
	Si	16	76,2%	5	23,8%	
Pregunta_21	No	75	78,9%	20	21,1%	0,294
	Si	14	93,3%	1	6,7%	
Pregunta_22	No	53	85,5%	9	14,5%	0,217
	Si	34	75,6%	11	24,4%	
Pregunta_23	No	69	84,1%	13	15,9%	0,089
	Si	17	68,0%	8	32,0%	
Pregunta_24	No	84	84,8%	15	15,2%	0,002*
	Si	3	33,3%	6	66,7%	
Pregunta_25	No	83	81,4%	19	18,6%	0,253
	Si	3	60,0%	2	40,0%	
Pregunta_26	No	83	83,8%	16	16,2%	0,022*
	Si	5	50,0%	5	50,0%	
Pregunta_27	No	73	88,0%	10	12,0%	0,003*
	Si	16	59,3%	11	40,7%	
Pregunta_28	Si	76	83,5%	15	16,5%	0,316
	No	13	72,2%	5	27,8%	
Pregunta_29	No	72	81,8%	16	18,2%	0,762
	Si	17	77,3%	5	22,7%	
Pregunta_30	No	62	84,9%	11	15,1%	0,128
	Si	26	72,2%	10	27,8%	
Pregunta_31	No	75	80,6%	18	19,4%	1,000
	Si	12	80,0%	3	20,0%	
Pregunta_32	No	62	86,1%	10	13,9%	0,118
	Si	27	73,0%	10	27,0%	
Pregunta_33	No, nunca	56	86,2%	9	13,8%	0,090
	Si, alguna vez o frecuentemente	32	72,7%	12	27,3%	
Pregunta_34	No, nunca	49	79,0%	13	21,0%	0,807
	Si, alguna vez o frecuentemente	38	82,6%	8	17,4%	

		Neuropatía Sensitiva				p-valor
		No neuropatía		Neuropatía		
		n	%	n	%	
Pregunta_35	No, nunca	58	81,7%	13	18,3%	0,801
	Si, alguna vez o frecuentemente	30	78,9%	8	21,1%	
Pregunta_36	No, nunca	79	82,3%	17	17,7%	0,271
	Si, alguna vez o frecuentemente	9	69,2%	4	30,8%	
Pregunta_37	No, nunca	70	85,4%	12	14,6%	0,048*
	Si, alguna vez o frecuentemente	18	66,7%	9	33,3%	
Pregunta_38	No, nunca	46	88,5%	6	11,5%	0,057
	Si, alguna vez o frecuentemente	42	73,7%	15	26,3%	
P39_40 (P46)	No	42	89,4%	5	10,6%	0,084
	Si	47	74,6%	16	25,4%	
Pregunta_41	No, nunca	42	87,5%	6	12,5%	0,142
	Si, alguna vez o frecuentemente	45	75,0%	15	25,0%	
Pregunta_42	No, nunca	51	85,0%	9	15,0%	0,232
	Si, alguna vez o frecuentemente	37	75,5%	12	24,5%	
Pregunta_43	No, nunca	56	83,6%	11	16,4%	0,455
	Si, alguna vez o frecuentemente	32	76,2%	10	23,8%	
Pregunta_44	No, nunca	62	81,6%	14	18,4%	0,794
	Si, alguna vez o frecuentemente	26	78,8%	7	21,2%	
Pregunta_45	No	77	82,8%	16	17,2%	0,144
	Si	9	64,3%	5	35,7%	

* p-valor < 0,05

5.3.2.2 *Afectación motora*

La neuropatía motora es la causante de deformidades en el pie (deformidades en los dedos y alteraciones en el arco plantar) por afectación de los músculos intrínsecos de éste. Por ello se analizó la presencia de alteraciones digitales, la postura y huella del pie para detectar que pacientes presentaban anormalidades.

Respecto a las deformidades digitales, encontramos Hallux Abductus Valgus (HAV) en un 60,7% en el pie derecho y en un 65,4% en el pie izquierdo con diferentes grados de severidad.

La presencia de deformidades digitales en garra, mazo o martillo, ya sea flexibles o rígidas estuvieron presentes en un 73,1% de los pacientes, con 73 (67%) pacientes con afectación de algún dedo del pie derecho y 71 (65,1%) con alteración digital en el pie izquierdo.

El FPI se calculó para conocer la posición de los pies. En el pie derecho, el 42,3% eran normales, frente a un 57,7% que estaba alterado, en pronación o supinación. En el pie

izquierdo el 38,7% fueron normales, frente al 61,3% que presentaba alteración. Al valorar ambos pies de forma conjunta, observamos que el 31,5% de los pacientes presentaba ambos pies con un FPI dentro de los valores normales, mientras que el 68,5% mostraba alteraciones en la posición de uno o ambos pies.

TABLA 36: ALTERACIONES Y DEFORMIDADES ENCONTRADAS EN LOS PIES.

	Pie derecho %	Pie izquierdo %
Grado de severidad del HAV		
Grado 1	49,5	56,1
Grado 2	9,3	6,5
Grado 3	1,9	2,8
Índice postura del pie (FPI)		
Posición normal	42,3	38,7
Posición supinada	14,4	13,5
Posición pronada	43,2	47,7

Al analizar la huella de la pedigráfica, observamos que:

- Índice del arco (Arch index): En el pie derecho la media fue de $0,235 \pm 0,55$ (IC95% 0,245-0,225), encontrando un 41,4 % de pacientes con el pie normal, un 27% con el pie cavo y un 31,5% con el pie plano. En el pie izquierdo la media fue $0,229 \pm 0,58$ (IC95% 0,240-0,218), con un 43,2% de pacientes con pie normal, un 24,3% con pie cavo y un 32,4% con pie plano. Detectamos que este índice se encuentra alterado en uno o ambos pies en el 69,4% de los pacientes.
- Índice de Staheli: En el pie derecho la media fue de $0,557 \pm 0,20$ (IC95% 0,127-0,988), encontrando un 85,5% de pies normales, un 13,6% cavos y un 0,9% planos. En el pie izquierdo la media fue de $0,533 \pm 0,22$ (IC95% 0,06-1,00), observando también un 85,5% de pies normales un 14,5% de pies cavos y ningún pie plano. Detectamos que se encuentra alterado en uno o ambos pies en el 21,1% de los pacientes.
- Índice Chipaux-Smirak: El valor medio de este índice en el pie derecho fue de $32,89 \pm 1,27$ (IC95% 6,53-59,26), con un 30,9% de pies normales, un 38,2% de pies intermedios, un 2,7% de pies cavos, un 12,7% de pies bajos y un 15,5% de pies planos. En el pie izquierdo la media fue de $32,03 \pm 1,37$ (IC95% 3,68-60,38), con un

26,1% de pies normales, un 35,1% de pies intermedios, un 8,1% de pies cavos, un 18% de pies bajos y un 12,6% de pies planos. Detectamos que se encuentra alterado en uno o ambos pies en el 80,9% de los pacientes.

- Índice Hernández Corvo: En el pie derecho el valor medio fue de $59,01 \pm 1,32$ (IC95% 31,86-86,16), observando un 26,8% de pies normales, un 1,8% de pies normal/plano, un 6,3% de pies planos, un 18,8% de pies normal/cavo, un 40,2% de pies cavos, un 4,5% de pies cavos fuertes y un 1,8 % de pies cavos extremos. En el pie izquierdo la media fue de $57,31 \pm 1,40$ (IC95% 28,35-86,26) con un 32,1% de pie normales, un 4,5% de pies normal/plano, un 6,3% de pies planos, un 15,2% de pies normal/cavo, un 33% de pies cavos, un 6,3% de pies cavos fuerte y un 2,7% de pies cavos extremos. Detectamos que se encuentra alterado en uno o ambos pies en el 60,7% de los pacientes.

TABLA 37: PRESENCIA DE PIES CON HUELLA ALTERADA SEGÚN LOS DIFERENTES ÍNDICES O PARÁMETROS VALORADOS EN LA PEDIGRAFÍA.

Índices	Huellas alteradas	
	Frecuencia (n)	Porcentaje %
Índice del arco	77	69,4
Staheli	23	21,1
Chipaux-Smirak	89	80,9
Hernández Corvo	68	60,7

Consideramos que un pie estaba alterado cuando la huella era patológica en al menos tres de los cuatro índices analizados. Siguiendo este criterio, 29 pacientes (25,9%) presentaron la huella alterada (plana o cava) en uno o ambos pies.

La presencia de alteraciones en la estructura plantar implica en muchos casos la existencia de hiperqueratosis en la piel como respuestas al aumento de presión sobre determinadas zonas. Un 89,1% de los pacientes tuvieron alguna hiperqueratosis en el pie y un 36,4% padecieron lesiones dérmicas en cinco o más localizaciones, aumentando de forma considerable el riesgo de ulceración.

TABLA 38: LOCALIZACIÓN DE LAS HIPERQUERATOSIS DEL PIE.

Localización de la hiperqueratosis en el pie	Frecuencia (n)	Porcentaje %
Metatarsianos centrales	54	47,9
Cabeza primer metatarsiano	27	24,3
Cabeza quinto metatarsiano	35	31,5
Dorso de los dedos (2º-4º)	5	4,5
Dorso 5º dedo	14	12,6
Zona medial del hallux	39	34,2
Pulpejos de los dedos	11	9,9
Talón	55	49,5
Otras hiperqueratosis (interdigitales, periungueales)	7	6,3

Finalmente en la exploración de los reflejos tendinosos, encontramos que el 53,8% no presentaba reflejo aquileo en ninguno de los dos pies y el 5,7% tuvo reflejo solo en uno de ellos.

Consideramos que existe neuropatía motora cuando encontramos afectación del reflejo aquileo junto con presencia de deformidad, considerada ésta cuando había al menos dos alteraciones (deformidades digitales, alteración en el FPI o alteración en la morfología de la huella plantar). Siguiendo este criterio, 39 pacientes (37,9%) tendrían afectación motora en uno o ambos pies.

En relación a las variables asociadas a este tipo de neuropatía en el análisis bivariante, encontramos que la edad ($p=0,025$), hemoglobina glicosilada ($p=0,003$), frecuencia de caminar ($p=0,042$) y el tipo de convivencia ($p=0,039$) están asociadas de forma significativa a neuropatía con afectación motora.

TABLA 39: NÚMERO Y PREVALENCIAS DE NEUROPATÍA MOTORA EN NIVELES DE VARIABLES EXPLICATIVAS. P-VALOR DE ASOCIACIÓN ESTIMADO POR TEST CHI-CUADRADO O TEST EXACTO DE FISHER.

		Neuropatía motora				p-valor
		No neuropatía		Neuropatía		
		n	%	n	%	
Edad	< 50 años	20	76,9%	6	23,1%	0,025*
	50-65 años	30	66,7%	15	33,3%	
	> 65 años	14	43,8%	18	56,3%	
Sexo	Hombre	42	62,7%	25	37,3%	1,000
	Mujer	22	61,1%	14	38,9%	
Años evolución diabetes	De 0-10 años	16	53,3%	14	46,7%	0,300
	De 11 a 20 años	27	71,1%	11	28,9%	
	De 21 a 30 años	12	54,5%	10	45,5%	
	≥31 años	9	75,0%	3	25,0%	
IMC	Normopeso (IMC<25)	15	78,9%	4	21,1%	0,079
	Sobrepeso (IMC 25-29)	22	66,7%	11	33,3%	
	Obesidad (IMC ≥30)	25	51,0%	24	49,0%	
Hemoglobina glicosilada	HbA1c <7	18	43,9%	23	56,1%	0,003*
	HbA1c ≥7	45	73,8%	16	26,2%	
Creatinina	Correcto	51	61,4%	32	38,6%	1,000
	Alterado	12	63,2%	7	36,8%	
Colesterol total	Correcto <200 mg/dl	51	60,7%	33	39,3%	1,000
	Alterado ≥200 mg/dl	10	62,5%	6	37,5%	
Frecuencia caminar	Anda diariamente	24	51,1%	23	48,9%	0,042*
	Anda otra frecuencia	40	71,4%	16	28,6%	
ITB	No arteriopatía	43	65,2%	23	34,8%	0,396
	Arteriopatía	20	55,6%	16	44,4%	
Hábito tabaco	No	23	54,8%	19	45,2%	0,440
	Fumador	10	66,7%	5	33,3%	
	Exfumador	31	67,4%	15	32,6%	
Nivel estudios	Sin estudios-Primarios	18	56,3%	14	43,8%	0,688
	Bachiller- FP	28	63,6%	16	36,4%	
	Universitario	18	66,7%	9	33,3%	
Convivencia	Vive con alguien	61	65,6%	32	34,4%	0,039*
	Vive solo	3	30,0%	7	70,0%	

* p-valor < 0,05

De las 45 preguntas contestadas por los pacientes, solo la pregunta 34 resultó estadísticamente significativa ($p=0,014$) con neuropatía motora, aunque la pregunta 11, 16, 28 y 42 se acercaron a la significación (tabla 40).

TABLA 40: NÚMERO Y PREVALENCIAS DE NEUROPATÍA MOTORA EN CADA PREGUNTA DEL CUESTIONARIO. P-VALOR DE ASOCIACIÓN ESTIMADO POR TEST EXACTO DE FISHER.

Pregunta	Respuesta	Neuropatía motora				p-valor
		No neuropatía		Neuropatía		
		n	%	n	%	
Pregunta_1	No, nunca	47	65,3%	25	34,7%	0,371
	Si, alguna vez o frecuentemente	16	55,2%	13	44,8%	
Pregunta_2	No, nunca	48	64,9%	26	35,1%	0,256
	Si, alguna vez o frecuentemente	14	51,9%	13	48,1%	
Pregunta_3	No, nunca	24	68,6%	11	31,4%	0,395
	Si, alguna vez o frecuentemente	40	58,8%	28	41,2%	
Pregunta_4	No, nunca	30	63,8%	17	36,2%	0,839
	Si, alguna vez o frecuentemente	34	60,7%	22	39,3%	
Pregunta_5	No, nunca	45	65,2%	24	34,8%	0,393
	Si, alguna vez o frecuentemente	19	55,9%	15	44,1%	
Pregunta_6	No, nunca	41	62,1%	25	37,9%	1,000
	Si, alguna vez o frecuentemente	23	63,9%	13	36,1%	
Pregunta_7	No, nunca	53	64,6%	29	35,4%	0,305
	Si, alguna vez o frecuentemente	10	50,0%	10	50,0%	
Pregunta_8	No, nunca	55	64,0%	31	36,0%	0,401
	Si, alguna vez o frecuentemente	8	50,0%	8	50,0%	
Pregunta_9	No, nunca	50	63,3%	29	36,7%	0,469
	Si, alguna vez o frecuentemente	12	54,5%	10	45,5%	
Pregunta_10	No	43	62,3%	26	37,7%	0,821
	Si	20	66,7%	10	33,3%	
Pregunta_11	No, nunca	54	66,7%	27	33,3%	0,085
	Si, alguna vez o frecuentemente	10	45,5%	12	54,5%	
Pregunta_12	Si siempre	54	62,1%	33	37,9%	1,000
	No nunca o alguna vez	10	62,5%	6	37,5%	
Pregunta_13	No, nunca	61	62,2%	37	37,8%	1,000
	Si, alguna vez o frecuentemente	3	60,0%	2	40,0%	
Pregunta_14	Si siempre	52	64,2%	29	35,8%	0,462
	No nunca o alguna vez	12	54,5%	10	45,5%	
Pregunta_15	No, nunca	55	64,0%	31	36,0%	0,422
	Si, alguna vez o frecuentemente	9	52,9%	8	47,1%	
Pregunta_16	No, nunca	44	68,8%	20	31,3%	0,095
	Si, alguna vez o frecuentemente	20	51,3%	19	48,7%	
Pregunta_17	No, nunca	27	67,5%	13	32,5%	0,532
	Si, alguna vez o frecuentemente	37	60,7%	24	39,3%	
Pregunta_18	No, nunca	40	62,5%	24	37,5%	1,000
	Si, alguna vez o frecuentemente	23	60,5%	15	39,5%	
Pregunta_19	No, nunca	42	64,6%	23	35,4%	0,400
	Si, alguna vez o frecuentemente	20	55,6%	16	44,4%	
Pregunta_20	No	54	65,1%	29	34,9%	0,117
	Si	8	44,4%	10	55,6%	
Pregunta_21	No	58	65,2%	31	34,8%	0,141
	Si	6	42,9%	8	57,1%	
Pregunta_22	No	38	64,4%	21	35,6%	0,676
	Si	24	58,5%	17	41,5%	
Pregunta_23	No	52	65,8%	27	34,2%	0,216
	Si	11	50,0%	11	50,0%	

		Neuropatía motora				p-valor
		No neuropatía		Neuropatía		
		n	%	n	%	
Pregunta_24	No	60	63,8%	34	36,2%	0,254
	Si	3	37,5%	5	62,5%	
Pregunta_25	No	62	63,9%	35	36,1%	0,148
	Si	1	25,0%	3	75,0%	
Pregunta_26	No	59	62,8%	35	37,2%	1,000
	Si	5	62,5%	3	37,5%	
Pregunta_27	No	51	67,1%	25	32,9%	0,106
	Si	13	48,1%	14	51,9%	
Pregunta_28	Si	56	65,9%	29	34,1%	0,099
	No	7	41,2%	10	58,8%	
Pregunta_29	No	53	63,9%	30	36,1%	0,608
	Si	11	55,0%	9	45,0%	
Pregunta_30	No	44	65,7%	23	34,3%	0,289
	Si	19	54,3%	16	45,7%	
Pregunta_31	No	53	61,6%	33	38,4%	0,780
	Si	10	66,7%	5	33,3%	
Pregunta_32	No	42	63,6%	24	36,4%	0,672
	Si	21	58,3%	15	41,7%	
Pregunta_33	No, nunca	34	57,6%	25	42,4%	0,410
	Si, alguna vez o frecuentemente	29	67,4%	14	32,6%	
Pregunta_34	No, nunca	31	51,7%	29	48,3%	0,014*
	Si, alguna vez o frecuentemente	32	76,2%	10	23,8%	
Pregunta_35	No, nunca	40	61,5%	25	38,5%	1,000
	Si, alguna vez o frecuentemente	23	62,2%	14	37,8%	
Pregunta_36	No, nunca	55	61,1%	35	38,9%	1,000
	Si, alguna vez o frecuentemente	8	66,7%	4	33,3%	
Pregunta_37	No, nunca	50	64,9%	27	35,1%	0,344
	Si, alguna vez o frecuentemente	13	52,0%	12	48,0%	
Pregunta_38	No, nunca	31	63,3%	18	36,7%	0,840
	Si, alguna vez o frecuentemente	32	60,4%	21	39,6%	
P39_40 (P46)	No	29	67,4%	14	32,6%	0,412
	Si	35	58,3%	25	41,7%	
Pregunta_41	No, nunca	26	61,9%	16	38,1%	1,000
	Si, alguna vez o frecuentemente	36	61,0%	23	39,0%	
Pregunta_42	No, nunca	38	70,4%	16	29,6%	0,068
	Si, alguna vez o frecuentemente	25	52,1%	23	47,9%	
Pregunta_43	No, nunca	37	61,7%	23	38,3%	1,000
	Si, alguna vez o frecuentemente	26	61,9%	16	38,1%	
Pregunta_44	No, nunca	47	65,3%	25	34,7%	0,273
	Si, alguna vez o frecuentemente	16	53,3%	14	46,7%	
Pregunta_45	No	55	64,0%	31	36,0%	0,379
	Si	7	50,0%	7	50,0%	

* p-valor < 0,05

5.3.3 Neuropatía cardiovascular

En la valoración del sistema cardiovascular, la FC media en decúbito supino fue $77,12 \pm 13,02$ (IC95% 74,70-79,54) latidos por minuto (lpm), observando que un 4,5% de los pacientes presentaban taquicardia (FC >100 lpm).

La hipotensión ortostática (caída de la TAS >20 mmHg o de la TAD >10 mmHg a los 3 minutos) afectó a 9 pacientes (8,1%), de los cuales 2 de ellos (1,8%) cumplieron ambos criterios. Cuando fue valorada la tensión a los 2 minutos de ponerse en bipedestación, encontramos que 7 pacientes (6,3%) presentaban hipotensión ortostática.

En el electrocardiograma, la media del intervalo R-R en respiración 15 y 30 con el paciente en bipedestación (ratio 30:15) fue de $1,11 \pm 0,11$ (IC95% 1,09-1,13), determinando que 20 pacientes (18,5%) obtuvieron valores patológicos inferiores o iguales a 1,03. La media del intervalo QTc fue de $413,97 \pm 2,26$ (IC95% 367,30-460,63). De todos los pacientes estudiados, once de ellos (9,9%) tuvieron valores alterados del intervalo QTc ≥ 440 ms. La media del intervalo RR en respiración profunda (expiración-inspiración) fue de $1,21 \pm 0,13$ (IC95% 1,23-1,18), encontrando 8 pacientes (7,5%) con valores alterados en el electrocardiograma según el rango de edad. La variación RR no se pudo valorar en 3 pacientes por presentar fibrilación auricular.

TABLA 41: RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE VALORACIÓN CARDIOVASCULAR.

Neuropatía cardiovascular				
FC	Taquicardia		No taquicardia	
	n	%	n	%
	5	4,5	106	95,5
TAS	Hipotensión Ortostática		No hipotensión Ortostática	
	n	%	n	%
	9	8,1	101	91,9
RR 30:15	Alterado		No alterado	
	n	%	n	%
	20	18,5	88	81,5
Intervalo QTc	Alterado		No alterado	
	n	%	n	%
	11	9,9	100	90,1
RR respiración profunda	Alterado		No alterado	
	n	%	n	%
	8	7,5	98	92,5

Según las recomendaciones de la ADA y la Academia Americana de Neurología, es necesaria la alteración de al menos dos test para el diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular. En nuestro estudio, 12 pacientes (11,3%) manifestaron presentar una neuropatía autónoma cardiovascular y de ellos, un 2,8% tuvieron tres test alterados.

Al realizar el análisis bivalente para valorar que variables se asociaban a la presencia de neuropatía cardiovascular, observamos que ninguna de ellas lo hacía de forma significativa (tabla 42).

TABLA 42: NÚMERO Y PREVALENCIAS DE NEUROPATÍA CARDIOVASCULAR EN NIVELES DE VARIABLES EXPLICATIVAS. P-VALOR DE ASOCIACIÓN ESTIMADO POR TEST CHI-CUADRADO O TEST EXACTO DE FISHER.

		Neuropatía cardiovascular				p-valor
		No neuropatía		Neuropatía		
		n	%	n	%	
Edad	< 50 años	22	81,5%	5	18,5%	0,373
	50-65 años	46	92,0%	4	8,0%	
	> 65 años	26	89,7%	3	10,3%	
Sexo	Hombre	63	92,6%	5	7,4%	0,112
	Mujer	31	81,6%	7	18,4%	
Años evolución diabetes	De 0-10 años	26	83,9%	5	16,1%	0,101
	De 11 a 20 años	38	97,4%	1	2,6%	
	De 21 a 30 años	18	78,3%	5	21,7%	
	≥31 años	11	91,7%	1	8,3%	
IMC	Normopeso (IMC<25)	17	81,0%	4	19,0%	0,136
	Sobrepeso (IMC 25-29)	33	97,1%	1	2,9%	
	Obesidad (IMC ≥30)	42	85,7%	7	14,3%	
Hemoglobina glicosilada	HbA1c <7	37	88,1%	5	11,9%	0,751
	HbA1c ≥7	57	90,5%	6	9,5%	
Creatinina	Correcto	78	91,8%	7	8,2%	0,215
	Alterado	16	80,0%	4	20,0%	
Colesterol total	Correcto <200 mg/dl	77	88,5%	10	11,5%	0,355
	Alterado ≥200 mg/dl	16	100,0%	0	,0%	
Frecuencia caminar	Anda diariamente	43	91,5%	4	8,5%	0,542
	Anda otra frecuencia	51	86,4%	8	13,6%	
ITB	No arteriopatía	65	91,5%	6	8,5%	0,197
	Arteriopatía	28	82,4%	6	17,6%	
Hábito tabaco	No	37	88,1%	5	11,9%	0,963
	Fumador	14	87,5%	2	12,5%	
	Exfumador	43	89,6%	5	10,4%	
Nivel estudios	Sin estudios-Primarios	27	81,8%	6	18,2%	0,177
	Bachiller- FP	38	88,4%	5	11,6%	
	Universitario	29	96,7%	1	3,3%	
Convivencia	Vive con alguien	85	88,5%	11	11,5%	1,000
	Vive solo	9	90,0%	1	10,0%	

* p-valor < 0,05

RESULTADOS [132]

De las 45 preguntas contestadas por los pacientes, 8 preguntas se asociaron significativamente a la neuropatía cardiovascular ($p < 0,05$) (tabla 43).

TABLA 43: NÚMERO Y PREVALENCIAS DE NEUROPATÍA CARDIOVASCULAR EN CADA PREGUNTA DEL CUESTIONARIO. P-VALOR DE ASOCIACIÓN ESTIMADO POR TEST EXACTO DE FISHER.

		Neuropatía Cardiovascular				p-valor
		No neuropatía		Neuropatía		
		n	%	n	%	
Pregunta_1	No, nunca	72	94,7%	4	5,3%	0,003*
	Si, alguna vez o frecuentemente	20	71,4%	8	28,6%	
Pregunta_2	No, nunca	70	93,3%	5	6,7%	0,034*
	Si, alguna vez o frecuentemente	22	75,9%	7	24,1%	
Pregunta_3	No, nunca	39	97,5%	1	2,5%	0,028*
	Si, alguna vez o frecuentemente	55	83,3%	11	16,7%	
Pregunta_4	No, nunca	47	95,9%	2	4,1%	0,034*
	Si, alguna vez o frecuentemente	47	82,5%	10	17,5%	
Pregunta_5	No, nunca	67	93,1%	5	6,9%	0,051
	Si, alguna vez o frecuentemente	27	79,4%	7	20,6%	
Pregunta_6	No, nunca	64	92,8%	5	7,2%	0,102
	Si, alguna vez o frecuentemente	29	80,6%	7	19,4%	
Pregunta_7	No, nunca	78	91,8%	7	8,2%	0,215
	Si, alguna vez o frecuentemente	16	80,0%	4	20,0%	
Pregunta_8	No, nunca	77	87,5%	11	12,5%	0,685
	Si, alguna vez o frecuentemente	16	94,1%	1	5,9%	
Pregunta_9	No, nunca	73	90,1%	8	9,9%	0,458
	Si, alguna vez o frecuentemente	19	82,6%	4	17,4%	
Pregunta_10	No	67	93,1%	5	6,9%	0,040*
	Si	24	77,4%	7	22,6%	
Pregunta_11	No, nunca	77	91,7%	7	8,3%	0,122
	Si, alguna vez o frecuentemente	17	77,3%	5	22,7%	
Pregunta_12	Si siempre	82	91,1%	8	8,9%	0,081
	No nunca o alguna vez	12	75,0%	4	25,0%	
Pregunta_13	No, nunca	92	91,1%	9	8,9%	0,010*
	Si, alguna vez o frecuentemente	2	40,0%	3	60,0%	
Pregunta_14	Si siempre	76	90,5%	8	9,5%	0,267
	No nunca o alguna vez	18	81,8%	4	18,2%	
Pregunta_15	No, nunca	81	91,0%	8	9,0%	0,099
	Si, alguna vez o frecuentemente	13	76,5%	4	23,5%	
Pregunta_16	No, nunca	62	92,5%	5	7,5%	0,120
	Si, alguna vez o frecuentemente	32	82,1%	7	17,9%	
Pregunta_17	No, nunca	40	97,6%	1	2,4%	0,026*
	Si, alguna vez o frecuentemente	52	82,5%	11	17,5%	
Pregunta_18	No, nunca	61	93,8%	4	6,2%	0,099
	Si, alguna vez o frecuentemente	33	82,5%	7	17,5%	
Pregunta_19	No, nunca	61	91,0%	6	9,0%	0,339
	Si, alguna vez o frecuentemente	31	83,8%	6	16,2%	
Pregunta_20	No	75	90,4%	8	9,6%	0,256
	Si	17	81,0%	4	19,0%	
Pregunta_21	No	81	89,0%	10	11,0%	0,677
	Si	13	86,7%	2	13,3%	

		Neuropatía Cardiovascular				p-valor
		No neuropatía		Neuropatía		
		n	%	n	%	
Pregunta_22	No	52	86,7%	8	13,3%	0,757
	Si	39	90,7%	4	9,3%	
Pregunta_23	No	71	89,9%	8	10,1%	0,715
	Si	21	87,5%	3	12,5%	
Pregunta_24	No	85	89,5%	10	10,5%	1,000
	Si	8	88,9%	1	11,1%	
Pregunta_25	No	87	88,8%	11	11,2%	1,000
	Si	5	100,0%	0	,0%	
Pregunta_26	No	85	89,5%	10	10,5%	0,320
	Si	8	80,0%	2	20,0%	
Pregunta_27	No	73	92,4%	6	7,6%	0,071
	Si	21	77,8%	6	22,2%	
Pregunta_28	Si	78	89,7%	9	10,3%	0,428
	No	15	83,3%	3	16,7%	
Pregunta_29	No	76	88,4%	10	11,6%	1,000
	Si	18	90,0%	2	10,0%	
Pregunta_30	No	62	87,3%	9	12,7%	0,747
	Si	31	91,2%	3	8,8%	
Pregunta_31	No	78	87,6%	11	12,4%	1,000
	Si	14	93,3%	1	6,7%	
Pregunta_32	No	64	92,8%	5	7,2%	0,102
	Si	29	80,6%	7	19,4%	
Pregunta_33	No, nunca	55	88,7%	7	11,3%	1,000
	Si, alguna vez o frecuentemente	38	88,4%	5	11,6%	
Pregunta_34	No, nunca	51	85,0%	9	15,0%	0,227
	Si, alguna vez o frecuentemente	42	93,3%	3	6,7%	
Pregunta_35	No, nunca	63	91,3%	6	8,7%	0,332
	Si, alguna vez o frecuentemente	30	83,3%	6	16,7%	
Pregunta_36	No, nunca	83	90,2%	9	9,8%	0,168
	Si, alguna vez o frecuentemente	10	76,9%	3	23,1%	
Pregunta_37	No, nunca	72	91,1%	7	8,9%	0,166
	Si, alguna vez o frecuentemente	21	80,8%	5	19,2%	
Pregunta_38	No, nunca	45	91,8%	4	8,2%	0,373
	Si, alguna vez o frecuentemente	48	85,7%	8	14,3%	
P39_40 (P46)	No	41	87,2%	6	12,8%	0,762
	Si	53	89,8%	6	10,2%	
Pregunta_41	No, nunca	40	87,0%	6	13,0%	0,762
	Si, alguna vez o frecuentemente	52	89,7%	6	10,3%	
Pregunta_42	No, nunca	53	91,4%	5	8,6%	0,366
	Si, alguna vez o frecuentemente	40	85,1%	7	14,9%	
Pregunta_43	No, nunca	60	95,2%	3	4,8%	0,012*
	Si, alguna vez o frecuentemente	33	78,6%	9	21,4%	
Pregunta_44	No, nunca	67	90,5%	7	9,5%	0,331
	Si, alguna vez o frecuentemente	26	83,9%	5	16,1%	
Pregunta_45	No	79	87,8%	11	12,2%	1,000
	Si	12	92,3%	1	7,7%	

* p-valor < 0,05

5.4 AJUSTE DE MODELOS LOGÍSTICOS PARA EL ESTUDIO DE NEUROPATÍA

Se presenta el proceso de ajuste y búsqueda de modelos óptimos de regresión logística que expliquen y predigan la presencia de neuropatía sensitiva, motora y cardiovascular, basados en el cuestionario cumplimentado por el paciente y los datos de la anamnesis clínica.

Al valorar las preguntas realizadas a los pacientes, se consideró patológico cuando el paciente presentaba signos o síntomas alguna vez (“si, alguna vez”) y de forma frecuente (“sí, frecuentemente”). Las preguntas 12, 14 y 28, se consideraron patológicas cuando el paciente contestaba “no, nunca” o “si, alguna vez”. La pregunta 39 y 40 de género se unificó, reconvirtiéndola en la pregunta 46.

Previamente a los ajustes, se calcularon tablas de doble entrada para cada pregunta del cuestionario y para las variables explicativas con cada neuropatía, con el fin de identificar los términos que presentaban asociación. También se realizaron tablas con ajustes simples de modelos logísticos para cada pregunta por separado. De esta forma se puede observar y evaluar la magnitud de las asociaciones detectadas en las tablas de doble entrada, y la capacidad explicativa de cada pregunta por separado.

Para desarrollar un buen ajuste del modelo, todas las variables significativas derivadas del análisis bivalente se introdujeron en el modelo.

El proceso de ajuste de modelos multivariantes no es un camino con solución única, y dependiendo en que criterios nos basemos, se pueden llegar a diferentes modelos todos ellos válidos. Este proceso se complica cuando los términos a ajustar están relacionados entre sí, apareciendo multicolinealidad y dificultando las estimaciones. Se utilizó el análisis de regresión logística multivariante para calcular los coeficientes B de factores de riesgo conocidos para la neuropatía.

Se tuvieron en cuenta aspectos importantes en el proceso de ajuste como variables confusoras, control de sobredispersión, análisis de residuos y observaciones influyentes.

5.4.1 Neuropatía global

En el ajuste de modelos logísticos se determinaron el OR y el IC95% de los coeficientes de presentar neuropatía global y de las variables explicativas.

TABLA 44. ODDS RATIOS (OR), INTERVALOS DE CONFIANZA AL 95% (IC95%) Y P-VALOR DE LOS COEFICIENTES DE PRESENTAR NEUROPATÍA GLOBAL ESTIMADOS POR MODELOS LOGÍSTICOS. AJUSTE SIMPLE.

		Ajuste Simple		
		OR	IC95%	p-valor
Pregunta_1	No, nunca	1		0,076
	Si, alguna vez o frecuentemente	2,2	(0,9-5,1)	
Pregunta_2	No, nunca	1		0,007*
	Si, alguna vez o frecuentemente	3,4	(1,4-8,4)	
Pregunta_3	No, nunca	1		0,030*
	Si, alguna vez o frecuentemente	2,4	(1,1-5,4)	
Pregunta_4	No, nunca	1		0,067
	Si, alguna vez o frecuentemente	2,0	(0,9-4,3)	
Pregunta_5	No, nunca	1		0,053
	Si, alguna vez o frecuentemente	2,2	(0,9-5,0)	
Pregunta_6	No, nunca	1		0,045*
	Si, alguna vez o frecuentemente	2,3	(1,0-5,1)	
Pregunta_7	No, nunca	1		0,446
	Si, alguna vez o frecuentemente	1,5	(0,5-3,8)	
Pregunta_8	No, nunca	1		0,670
	Si, alguna vez o frecuentemente	1,3	(0,4-3,5)	
Pregunta_9	No, nunca	1		0,159
	Si, alguna vez o frecuentemente	1,9	(0,8-5,0)	
Pregunta_10	No	1		0,285
	Si	1,6	(0,7-3,7)	
Pregunta_11	No, nunca	1		0,007*
	Si, alguna vez o frecuentemente	4,1	(1,5-11,3)	
Pregunta_12	Si siempre	1		0,324
	No nunca o alguna vez	1,7	(0,6-4,8)	
Pregunta_13	No, nunca	1		0,175
	Si, alguna vez o frecuentemente	4,6	(0,5-43,0)	
Pregunta_14	Si siempre	1		0,244
	No nunca o alguna vez	1,7	(0,7-4,3)	
Pregunta_15	No, nunca	1		0,086
	Si, alguna vez o frecuentemente	2,5	(0,9-7,3)	
Pregunta_16	No, nunca	1		<0,001*
	Si, alguna vez o frecuentemente	4,6	(2,0-10,7)	
Pregunta_17	No, nunca	1		0,116
	Si, alguna vez o frecuentemente	1,9	(0,9-4,1)	
Pregunta_18	No, nunca	1		0,221
	Si, alguna vez o frecuentemente	1,6	(0,7-3,5)	
Pregunta_19	No, nunca	1		0,160
	Si, alguna vez o frecuentemente	1,8	(0,8-3,8)	

		Ajuste Simple		
		OR	IC95%	p-valor
Pregunta_20	No	1		0,180
	Si	1,9	(0,7-5,2)	
Pregunta_21	No	1		0,642
	Si	1,3	(0,4-3,9)	
Pregunta_22	No	1		0,769
	Si	1,1	(0,5-2,4)	
Pregunta_23	No	1		0,059
	Si	2,4	(0,9-6,1)	
Pregunta_24	No	1		0,079
	Si	4,3	(0,8-21,6)	
Pregunta_25	No	1		0,169
	Si	4,8	(0,5-44,1)	
Pregunta_26	No	1		0,046*
	Si	5,1	(1,0-25,2)	
Pregunta_27	No	1		0,005*
	Si	3,8	(1,5-9,6)	
Pregunta_28	Si	1		0,078
	No	2,6	(0,9-7,5)	
Pregunta_29	No	1		0,477
	Si	1,4	(0,6-3,5)	
Pregunta_30	No	1		0,282
	Si	1,6	(0,7-3,5)	
Pregunta_31	No	1		0,639
	Si	1,3	(0,4-3,8)	
Pregunta_32	No	1		0,107
	Si	1,9	(0,9-4,3)	
Pregunta_33	No, nunca	1		0,514
	Si, alguna vez o frecuentemente	0,8	(0,4-1,7)	
Pregunta_34	No, nunca	1		0,025*
	Si, alguna vez o frecuentemente	0,4	(0,2-0,9)	
Pregunta_35	No, nunca	1		0,630
	Si, alguna vez o frecuentemente	1,2	(0,5-2,6)	
Pregunta_36	No, nunca	1		0,664
	Si, alguna vez o frecuentemente	1,3	(0,4-4,1)	
Pregunta_37	No, nunca	1		0,188
	Si, alguna vez o frecuentemente	1,8	(0,7-4,4)	
Pregunta_38	No, nunca	1		0,433
	Si, alguna vez o frecuentemente	1,3	(0,6-2,9)	
P39_40 (P46)	No	1		0,038*
	Si	2,3	(1,0-4,9)	
Pregunta_41	No, nunca	1		0,896
	Si, alguna vez o frecuentemente	1,0	(0,5-2,2)	
Pregunta_42	No, nunca	1		0,009*
	Si, alguna vez o frecuentemente	2,8	(1,3-6,1)	
Pregunta_43	No, nunca	1		0,201
	Si, alguna vez o frecuentemente	1,7	(0,8-3,6)	
Pregunta_44	No, nunca	1		0,383
	Si, alguna vez o frecuentemente	1,4	(0,6-3,3)	
Pregunta_45	No	1		0,072
	Si	3,1	(0,9-10,6)	

* p-valor < 0,0

Se ordenaron por significatividad en el ajuste simple las preguntas candidatas a entrar en el modelo óptimo de neuropatía global.

TABLA 45. ÍTEMS CANDIDATOS A ENTRAR EN EL MODELO ÓPTIMO DE NEUROPATÍA GLOBAL, ORDENADAS POR SIGNIFICATIVIDAD EN EL AJUSTE SIMPLE.

PREGUNTA	OR	IC95%	p-valor
Pregunta_16	4,6	(2,0-10,7)	<0,001
Pregunta_27	3,8	(1,5-9,6)	0,005
Pregunta_11	4,1	(1,5-11,3)	0,007
Pregunta_2	3,4	(1,4-8,4)	0,007
Pregunta_42	2,8	(1,3-6,1)	0,009
Pregunta_34	0,4	(0,2-0,9)	0,025
Pregunta_3	2,4	(1,1-5,4)	0,030
Pregunta_39_40	2,3	(1,0-4,9)	0,038
Pregunta_6	2,3	(1,0-5,1)	0,045
Pregunta_26	5,1	(1,0-25,2)	0,046
Pregunta_5	2,2	(0,9-5,0)	0,053
Pregunta_23	2,4	(0,9-6,1)	0,059
Pregunta_4	2,0	(0,9-4,3)	0,067

TABLA 46: ODDS RATIOS (OR), INTERVALOS DE CONFIANZA AL 95% (IC95%) DE PRESENTAR NEUROPATÍA GLOBAL EN CADA VARIABLE EXPLICATIVA. AJUSTE SIMPLE.

Neuropatía Global (sin neuropad)		Ajuste simple		
		OR	IC95%	p-valor
Edad	< 50 años	1		
	50-65 años	2,0	(0,8-5,3)	0,163
	> 65 años	2,5	(0,9-7,2)	0,082
Sexo	Hombre	1		
	Mujer	1,1	(0,5-2,5)	0,732
Años evolución diabetes	De 0-10 años	1		
	De 11 a 20 años	0,4	(0,2-1,1)	0,067
	De 21 a 30 años	1,5	(0,5-4,3)	0,484
	≥31 años	1,0	(0,3-3,7)	0,965

Neuropatía Global (sin neuropad)		Ajuste simple		
		OR	IC95%	p-valor
IMC	Normopeso (IMC<25)	1		
	Sobrepeso (IMC 25-29)	1,0	(0,3-3,0)	0,984
	Obesidad (IMC ≥30)	1,9	(0,7-5,1)	0,218
Hemoglobina glicosilada	HbA1c <7	1		
	HbA1c ≥7	0,6	(0,3-1,2)	0,152
Creatinina	Correcto	1		
	Alterado	1,4	(0,6-3,7)	0,446
Colesterol total	Correcto <200 mg/dl	1		
	Alterado ≥200 mg/dl	1,0	(0,4-2,8)	0,988
Frecuencia caminar	Anda diariamente	1		
	Anda otra frecuencia	0,5	(0,3-1,2)	0,116
ITB	No arteriopatía	1		
	Arteriopatía	1,9	(0,9-4,3)	0,095
Hábito tabaco	No	1		
	Fumador	0,6	(0,2-1,8)	0,347
	Exfumador	0,7	(0,3-1,5)	0,311
Nivel estudios	Estudios medios-Universitarios	1		
	Sin estudios-Primarios	3,2	(1,4-7,7)	0,006*
Convivencia	Vive con alguien	1		
	Vive solo	2,8	(0,7-11,4)	0,153

Se analizaron los residuos, sobredispersión y análisis influyente. Se identificaron las observaciones influyentes en cada modelo, eliminando estos pacientes y volviendo a ajustar los modelos.

Por otro lado, en el ajuste de modelos de regresión puede ocurrir que la variabilidad de los datos sea mayor que la esperada bajo el modelo asumido, apareciendo la llamada *sobredispersión*, que puede afectar a los errores de las estimaciones de los parámetros. Este fenómeno se controla estimando el parámetro de escala ϕ en el contexto de modelos lineales generalizados. Si este parámetro es muy diferente al valor 1 entonces hay sobredispersión, y habría que modelarla mediante modelos cuasiverosimiles.

Finalmente se ajustó por variables potencialmente confusoras, introduciendo una a una estas variables en los modelos y evaluando el cambio en la OR de cada pregunta. La limitación en el ajuste esta en disponer de unos 100 casos, y en la literatura se aconseja un tamaño muestral mínimo de $10(k+1)$, donde k es un número de parámetros, de manera que con unas 100 observaciones podríamos ajustar 9 o 10 variables (dummys). Por este motivo no se pudo ajustar por todas las variables confusoras, y se eligieron las que mejoraban los indicadores de los modelos.

Los indicadores de los modelos finales, con variables confusoras ajustadas y observaciones influyentes eliminadas son:

TABLA 47: MODELOS ÓPTIMOS FINALES DE NEUROPATÍA GLOBAL.

Neuropatía global Modelos	M1 con Neuropad	M2 Sin Neuropad
Preguntas	11, 42	11, 42
Obs. eliminadas	24,56,55,52,14,83,37,100	24,56,52,14,83,37,108
Var. ajustadas	FC, AÑD, NE, NP	AÑD, NE, FC
Nº casos	101	102
R ² Nagelkerke	63,4%	56,1%
AIC	92,78	101,6
χ^2	65,14	55,7
P-valor ^a	<0,001	<0,001
P-valor ^b	0,9047	0,7187
S ^c	77,6%	78,4%
E ^c	80,8%	82,4%
Area ^d (IC95%)	0,907 (0,853-0,961)	0,881 (0,818-0,944)

^a: P-valor test Chi-Cuadrado: Cambio en -2LV respecto al modelo nulo (mejor modelo cuanto mayor cambio)

^b: P-valor bondad ajuste modelo: Ho: Los datos se ajustan bien al modelo

^c: Sensibilidad y Especificidad de los modelos con punto de corte de 0,5

^d: Área bajo curva ROC con intervalo de confianza al 95%

Nota: Años de diabetes (AÑD), nivel de estudios (NE), frecuencia caminar (FC) y neuropad (NP).

TABLA 48: MODELO ÓPTIMO FINAL M1 CON NEUROPAD®.

Modelo M1 para Neuropatía Global con Neuropad®						
		B	error	OR	IC95%	p-valor
Pregunta_11	No, nunca	0		1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	2,557	,867	12,9	(2,3-70,5)	0,003
Pregunta_42	No, nunca	0		1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	2,927	,765	18,7	(4,1-83,5)	<0,001
Neuropad®	Rosa o casi rosa	0		1		
	Azul completo o algunas o bastantes trazas azules	2,097	,791	8,1	(1,7-38,4)	0,008
Años evolución diabetes	De 0-10 años	0		1		
	De 11 a 20 años	,864	,837	2,4	(0,5-12,2)	0,302
	De 21 a 30 años	1,592	,937	4,9	(0,8-30,8)	0,089
	>=31 años	2,563	1,211	12,9	(1,2-139,5)	0,034
Nivel estudios	Medios-Universitarios	0		1		
	Sin estudios-primarios	4,279	1,181	72,2	(7,1-730,6)	<0,001
Frecuencia caminar	Anda diariamente	0		1		
	Anda otra frecuencia	-2,319	,756	0,10	(0,02-0,43)	0,002
Cte		-3,917	1,226	-	-	0,001

FIGURA 16: CURVA ROC MODELO M1 (CON NEUROPAD®) EN NEUROPATÍA GLOBAL.

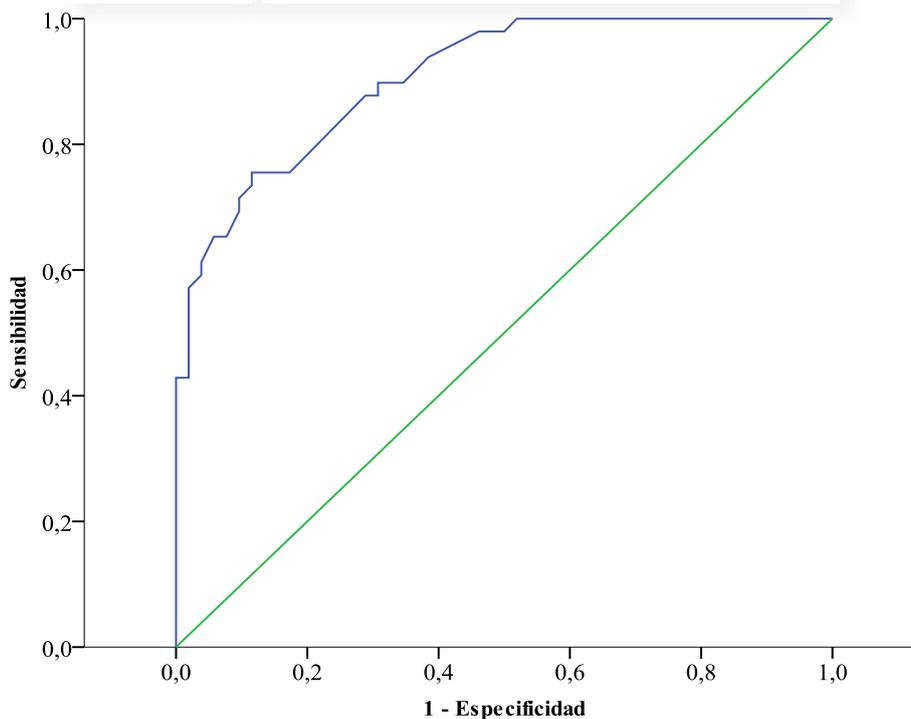


TABLA 49: SENSIBILIDAD/ESPECIFICIDAD SEGÚN PUNTO DE CORTE ESTABLECIDO MODELO 1 (CON NEUROPAD®).

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI
>0,1237	100,00	92,7 - 100,0	48,08	34,0 - 62,4
>0,1394	97,96	89,1 - 99,9	50,00	35,8 - 64,2
>0,2052	95,92	86,0 - 99,5	57,69	43,2 - 71,3
>0,2292	93,88	83,1 - 98,7	61,54	47,0 - 74,7
>0,2509	89,80	77,8 - 96,6	65,38	50,9 - 78,0
>0,3279	87,76	75,2 - 95,4	69,23	54,9 - 81,3
>0,4137	81,63	68,0 - 91,2	76,92	63,2 - 87,5
>0,4683	77,55	63,4 - 88,2	80,77	67,5 - 90,4
>0,5026	75,51	61,1 - 86,7	82,69	69,7 - 91,8
>0,5349	75,51	61,1 - 86,7	88,46	76,6 - 95,6
>0,5894	73,47	58,9 - 85,1	88,46	76,6 - 95,6
>0,5937	71,43	56,7 - 83,4	90,38	79,0 - 96,8
>0,6459	69,39	54,6 - 81,7	90,38	79,0 - 96,8
>0,7249	61,22	46,2 - 74,8	96,15	86,8 - 99,5
>0,7514	57,14	42,2 - 71,2	98,08	89,7 - 100,0
>0,8273	51,02	36,3 - 65,6	98,08	89,7 - 100,0
>0,8281	48,98	34,4 - 63,7	98,08	89,7 - 100,0
>0,9113	42,86	28,8 - 57,8	98,08	89,7 - 100,0
>0,9191	42,86	28,8 - 57,8	100,00	93,2 - 100,0

TABLA 50: MODELO ÓPTIMO FINAL MODELO 2 (SIN NEUROPAD®).

Modelo M2 para Neuropatía Global sin Neuropad						
		B	error	OR	IC95%	p-valor
Pregunta_11	No, nunca	0		1		
	Sí, alguna vez o frecuentemente	2,724	0,8	15,2	(2,9-81,1)	0,001
Pregunta_42	No, nunca	0		1		
	Sí, alguna vez o frecuentemente	2,445	0,6	11,5	(3,3-40,2)	<0,001
Años evolución diabetes	De 0-10 años	0		1		
	De 11 a 20 años	0,026	0,7	1,0	(0,3-4,0)	0,971
	De 21 a 30 años	1,360	0,8	3,9	(0,8-19,5)	0,098
	>=31 años	1,321	0,9	3,7	(0,6-23,7)	0,161
Nivel estudios	Medios-Universitarios	0		1		
	Sin estudios-primarios	2,758	0,7	15,8	(3,6-68,7)	<0,001
Frecuencia caminar	Anda diariamente	0		1		
	Anda otra frecuencia	-1,771	0,6	0,2	(0,1-0,5)	0,003
Cte		-1,651	0,7	-	-	0,024

FIGURA 17: CURVA ROC MODELO M2 (SIN NEUROPAD®) EN NEUROPATÍA GLOBAL.

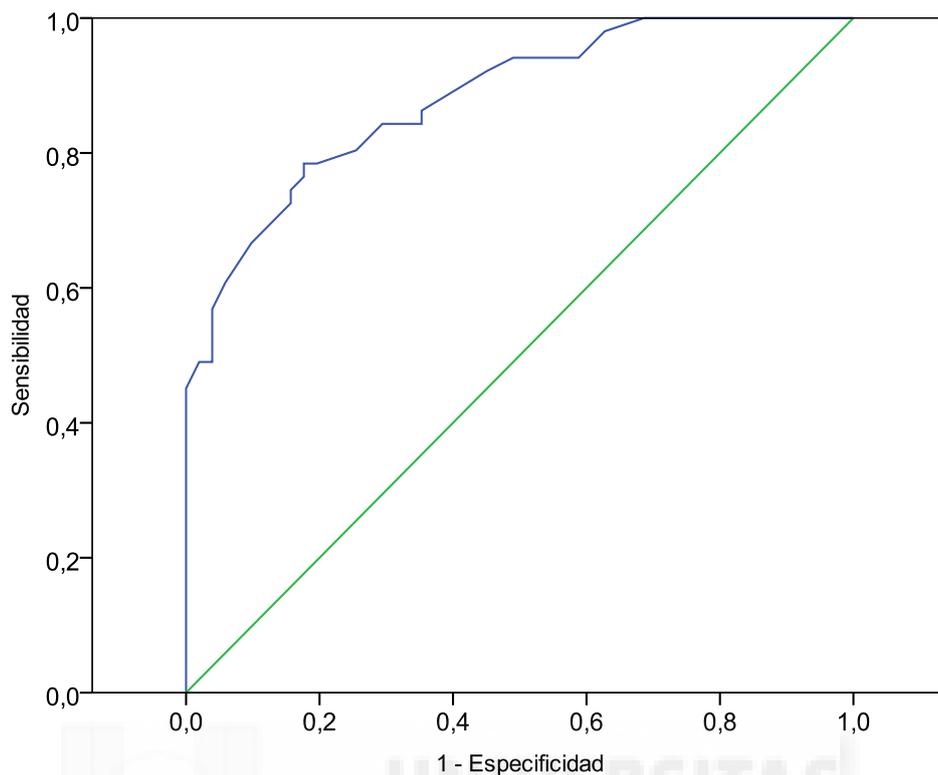


TABLA 51: SENSIBILIDAD/ESPECIFICIDAD SEGÚN PUNTO DE CORTE ESTABLECIDO MODELO 2 (SIN NEUROPAD®).

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI
>0,0324	100,00	93,0 - 100,0	25,49	14,3 - 39,6
>0,1091	100,00	93,0 - 100,0	31,37	19,1 - 45,9
>0,1129	98,04	89,6 - 100,0	37,25	24,1 - 51,9
>0,161	94,12	83,8 - 98,8	41,18	27,6 - 55,8
>0,1645	94,12	83,8 - 98,8	50,98	36,6 - 65,2
>0,2735	92,16	81,1 - 97,8	54,90	40,3 - 68,9
>0,2787	86,27	73,7 - 94,3	64,71	50,1 - 77,6
>0,3381	84,31	71,4 - 93,0	64,71	50,1 - 77,6
>0,34	84,31	71,4 - 93,0	70,59	56,2 - 82,5
>0,3458	80,39	66,9 - 90,2	74,51	60,4 - 85,7
>0,4184	78,43	64,7 - 88,7	80,39	66,9 - 90,2
>0,4279	78,43	64,7 - 88,7	82,35	69,1 - 91,6
>0,5853	76,47	62,5 - 87,2	82,35	69,1 - 91,6
>0,5947	74,51	60,4 - 85,7	84,31	71,4 - 93,0
>0,6511	72,55	58,3 - 84,1	84,31	71,4 - 93,0
>0,6598	70,59	56,2 - 82,5	86,27	73,7 - 94,3

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI
>0,6675	68,63	54,1 - 80,9	88,24	76,1 - 95,6
>0,6887	66,67	52,1 - 79,2	90,20	78,6 - 96,7
>0,6942	60,78	46,1 - 74,2	94,12	83,8 - 98,8
>0,7452	56,86	42,2 - 70,7	96,08	86,5 - 99,5
>0,7517	52,94	38,5 - 67,1	96,08	86,5 - 99,5

La variable Neuropad® aporta aproximadamente un 7% de capacidad explicativa sobre la neuropatía global. Al eliminarla los indicadores del modelo M2 empeoran aunque sigue siendo aceptable.

5.4.2 Neuropatía sensitiva

En el ajuste de modelos logísticos se determinaron el OR y el IC95% de los coeficientes de presentar neuropatía sensitiva y de las variables explicativas.

TABLA 52: ODDS RATIOS (OR), INTERVALOS DE CONFIANZA AL 95% (IC95%) Y P-VALOR DE LOS COEFICIENTES DE PRESENTAR NEUROPATÍA SENSITIVA ESTIMADOS POR MODELOS LOGÍSTICOS. AJUSTE SIMPLE.

		Ajuste Simple		
		OR	IC95%	p-valor
Pregunta_1	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	3,4	(1,2-9,3)	0,017*
Pregunta_2	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	5,5	(2,0-15,1)	0,001*
Pregunta_3	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	4,5	(1,2-16,3)	0,023*
Pregunta_4	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	7,3	(2,0-26,7)	0,002*
Pregunta_5	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	3,6	(1,3-9,6)	0,010*
Pregunta_6	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	6,7	(2,3-19,5)	<0,001*
Pregunta_7	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	1,8	(0,6-5,7)	0,328
Pregunta_8	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	1,4	(0,4-4,7)	0,629
Pregunta_9	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	4,3	(1,5-12,3)	0,006*
Pregunta_10	No	1		
	Si	2,3	(0,8-6,2)	0,103

		Ajuste Simple		
		OR	IC95%	p-valor
Pregunta_11	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	5,8	(2,0-16,7)	0,001*
Pregunta_12	Si siempre	1		
	No nunca o alguna vez	3,9	(1,3-12,1)	0,016*
Pregunta_13	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	20,7	(2,2-196,8)	0,008*
Pregunta_14	Si siempre	1		
	No nunca o alguna vez	3,7	(1,3-10,3)	0,013*
Pregunta_15	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	9,2	(3,0-28,3)	<0,001*
Pregunta_16	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	4,8	(1,7-13,4)	0,002*
Pregunta_17	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	2,0	(0,7-5,7)	0,180
Pregunta_18	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	3,0	(1,1-8,0)	0,027*
Pregunta_19	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	3,6	(1,3-9,7)	0,011*
Pregunta_20	No	1		
	Si	1,4	(0,4-4,3)	0,574
Pregunta_21	No	1		
	Si	0,3	(0,03-2,1)	0,216
Pregunta_22	No	1		
	Si	1,9	(0,7-5,1)	0,198
Pregunta_23	No	1		
	Si	2,5	(0,9-7,0)	0,081
Pregunta_24	No	1		
	Si	11,2	(2,5-49,7)	0,001*
Pregunta_25	No	1		
	Si	2,9	(0,4-18,6)	0,259
Pregunta_26	No	1		
	Si	5,2	(1,3-20,0)	0,017*
Pregunta_27	No	1		
	Si	5,0	(1,8-13,8)	0,002*
Pregunta_28	Si	1		
	No	1,9	(0,6-6,3)	0,264
Pregunta_29	No	1		
	Si	1,3	(0,4-4,1)	0,628
Pregunta_30	No	1		
	Si	2,2	(0,8-5,7)	0,118
Pregunta_31	No	1		
	Si	1,0	(0,3-4,0)	0,953
Pregunta_32	No	1		
	Si	2,3	(0,9-6,1)	0,099
Pregunta_33	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	2,3	(0,9-6,1)	0,086
Pregunta_34	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	0,8	(0,3-2,1)	0,643

		Ajuste Simple		
		OR	IC95%	p-valor
Pregunta_35	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	1,2	(0,4-3,2)	0,730
Pregunta_36	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	2,1	(0,6-7,5)	0,270
Pregunta_37	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	2,9	(1,1-8,0)	0,037*
Pregunta_38	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	2,7	(0,9-7,7)	0,056
P39_40 (P46)	No	1		
	Si	2,9	(0,9-8,4)	0,058
Pregunta_41	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	2,3	(0,8-6,6)	0,109
Pregunta_42	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	1,8	(0,7-4,8)	0,215
Pregunta_43	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	1,6	(0,6-4,1)	0,343
Pregunta_44	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	1,2	(0,4-3,3)	0,734
Pregunta_45	No	1		
	Si	2,7	(0,8-9,0)	0,114

* p-valor < 0,05

TABLA 53: ODDS RATIOS (OR), INTERVALOS DE CONFIANZA AL 95% (IC95%) DE PRESENTAR NEUROPATÍA SENSITIVA EN CADA VARIABLE EXPLICATIVA. AJUSTE SIMPLE.

Neuropatía Sensitiva		Ajuste simple		
		OR	IC95%	p-valor
Edad	< 50 años			
	50-65 años	4,2	(0,9-20,4)	0,073
	> 65 años	5,3	(0,5-13,9)	0,274
Sexo	Hombre			
	Mujer	0,7	(0,3-2,1)	0,586
Años evolución diabetes	De 0-10 años			
	De 11 a 20 años	0,7	(0,2-2,7)	0,634
	De 21 a 30 años	2,1	(0,6-7,9)	0,251
	≥31 años	1,5	(0,3-7,8)	0,587
IMC	Normopeso (IMC<25)			
	Sobrepeso (IMC 25-29)	1,3	(0,3-5,8)	0,744
	Obesidad (IMC ≥30)	1,7	(0,4-6,9)	0,424
Hemoglobina glicosilada	HbAc1 <7			
	HbAc1 ≥7	0,8	(0,3-2,1)	0,651

Neuropatía Sensitiva		Ajuste simple		
		OR	IC95%	p-valor
Creatinina	Correcto			
	Alterado	0,9	(0,3-3,1)	0,885
Colesterol total	Correcto <200 mg/dl			
	Alterado ≥200 mg/dl	0,5	(0,1-2,4)	0,391
Frecuencia caminar	Anda diariamente			
	Anda otra frecuencia	0,6	(0,2-1,5)	0,235
ITB	No arteriopatía			
	Arteriopatía	1,8	(0,7-4,8)	0,212
Hábito tabaco	Nunca ha fumado			
	Fumador	0,7	(0,1-3,6)	0,637
	Exfumador	1,5	(0,5-4,3)	0,416
Nivel estudios	Sin estudios-Primarios			
	Bachiller- FP	0,4	(0,1-1,4)	0,157
	Universitario	0,3	(0,1-1,2)	0,102
Convivencia	Vive con alguien			
	Vive solo	-	-	-

* p-valor < 0,05

Para poder realizar el modelo logístico, se ordenaron las preguntas por significatividad.

TABLA 54: ITEMS CANDIDATOS A ENTRAR EN EL MODELO ÓPTIMO DE NEUROPATÍA SENSITIVA, ORDENADAS POR SIGNIFICATIVIDAD EN EL AJUSTE SIMPLE.

PREGUNTA	OR	IC95%	p-valor
Pregunta_15	9,2	(3,0-28,3)	<0,001
Pregunta_6	6,7	(2,3-19,5)	<0,001
Pregunta_24	11,2	(2,5-49,7)	0,001
Pregunta_11	5,8	(2,0-16,7)	0,001
Pregunta_2	5,5	(2,0-15,1)	0,001
Pregunta_4	7,3	(2,0-26,7)	0,002
Pregunta_27	5,0	(1,8-13,8)	0,002
Pregunta_16	4,8	(1,7-13,4)	0,002
Pregunta_9	4,3	(1,5-12,3)	0,006
Pregunta_13	20,7	(2,2-196,8)	0,008
Pregunta_5	3,6	(1,3-9,6)	0,010

PREGUNTA	OR	IC95%	p-valor
Pregunta_14	3,7	(1,3-10,3)	0,013
Pregunta_19	3,6	(1,3-9,7)	0,011
Pregunta_12	3,9	(1,3-12,1)	0,016
Pregunta_26	5,2	(1,3-20,0)	0,017
Pregunta_3	4,5	(1,2-16,3)	0,023
Pregunta_18	3,0	(1,1-8,0)	0,027
Pregunta_37	2,9	(1,1-8,0)	0,037

Los indicadores del modelo final, con variables confusoras ajustadas y observaciones influyentes eliminadas son:

TABLA 55: MODELO ÓPTIMO FINAL PARA NEUROPATÍA SENSITIVA.

Neuropatía sensitiva	M1 Neuropatía sensitiva
Preguntas	15, 6
Obs. eliminadas	100,31,33
Var. ajustadas	E, S, AÑD, NE
Nº casos	105
R ² Nagelkerke	67,8%
AIC	57,8
χ^2	51,8
P-valor ^a	< 0,001
P-valor ^b	1,000
S ^c	81,3%
E ^c	95,5%
Area ^d (IC95%)	0,957 (0,911-1,000)

^a: P-valor test Chi-Cuadrado: Cambio en -2LV respecto al modelo nulo (mejor modelo cuanto mayor cambio)

^b: P-valor bondad ajuste modelo: Ho: Los datos se ajustan bien al modelo

^c: Sensibilidad y Especificidad de los modelos con punto de corte de 0,5

^d: Área bajo curva ROC con intervalo de confianza al 95%

Nota: Edad (E), sexo (S), años de diabetes (AÑD) y nivel estudios (NE).

Los OR estimados en ajuste multivariante, y la curva ROC se muestra a continuación. Las variables ajustadas por confusión no presentaron capacidad explicativa significativa de la neuropatía sensitiva, por lo que no se muestran los OR.

TABLA 56: MODELO ÓPTIMO FINAL NEUROPATÍA SENSITIVA.

Neuropatía Sensitiva		Modelo multivariante				
		B	error	OR	IC95%	p-valor
Pregunta_15	No, nunca	0		1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	3,344	1,0	28,3	(3,7-215,9)	0,001
Pregunta_6	No, nunca	0		1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	3,969	1,3	52,9	(4,3-643,9)	0,002
Edad	< 50 años	0		1		
	50-65 años	1,367	1,4	3,9	(0,3-59,8)	0,326
	> 65 años	1,186	1,6	3,2	(0,2-69,3)	0,446
Sexo	Mujer	0		1		
	Hombre	2,085	1,4	8,0	(0,5-124,8)	0,136
Años evolución diabetes	De 0-10 años	0		1		
	De 11 a 20 años	0,114	1,2	1,1	(0,1-12,8)	0,927
	De 21 a 30 años	0,833	1,2	2,3	(0,2-23,1)	0,479
	≥31 años	2,322	1,4	10,2	(0,7-151,1)	0,091
Nivel estudios	Medios-Universitarios	0		1		
	Sin estudios-primarios	3,448	1,3	31,4	(2,5-383,3)	0,007
Cte		-	3,0			0,001
		10,217				

FIGURA 18: CURVA ROC MODELO NEUROPATÍA SENSITIVA.

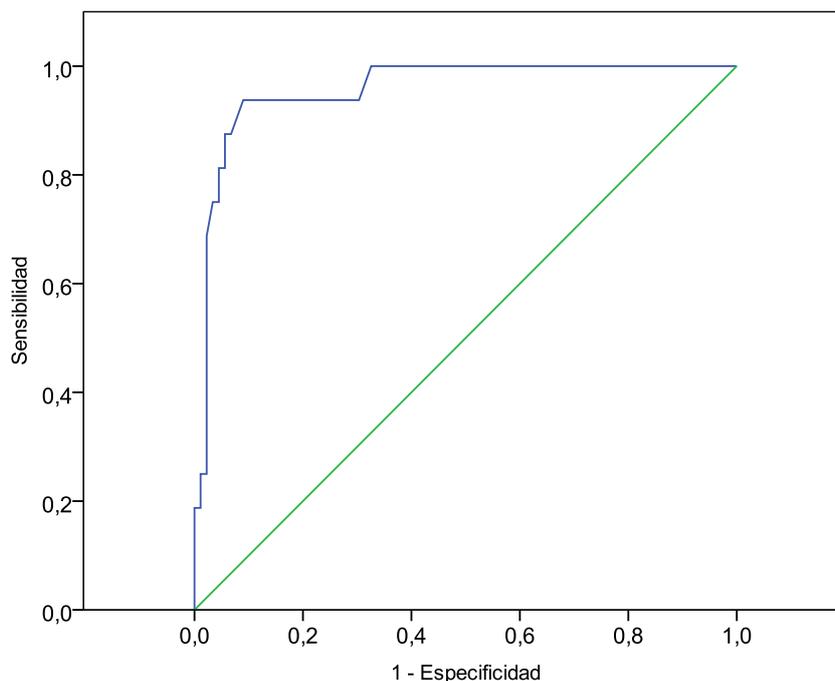


TABLA 57: SENSIBILIDAD/ESPECIFICIDAD SEGÚN PUNTO DE CORTE ESTABLECIDO PARA EL MODELO DE NEUROPATÍA SENSITIVA.

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI
>0,0171	100,00	79,4 - 100,0	67,42	56,7 - 77,0
>0,0294	93,75	69,8 - 99,8	69,66	59,0 - 79,0
>0,0328	93,75	69,8 - 99,8	71,91	61,4 - 80,9
>0,039	93,75	69,8 - 99,8	75,28	65,0 - 83,8
>0,0485	93,75	69,8 - 99,8	76,40	66,2 - 84,8
>0,054	93,75	69,8 - 99,8	78,65	68,7 - 86,6
>0,0573	93,75	69,8 - 99,8	79,78	69,9 - 87,6
>0,064	93,75	69,8 - 99,8	84,27	75,0 - 91,1
>0,0651	93,75	69,8 - 99,8	85,39	76,3 - 92,0
>0,1231	93,75	69,8 - 99,8	88,76	80,3 - 94,5
>0,1926	93,75	69,8 - 99,8	89,89	81,7 - 95,3
>0,2359	93,75	69,8 - 99,8	91,01	83,1 - 96,0
>0,3419	87,50	61,7 - 98,4	94,38	87,4 - 98,2
>0,3543	81,25	54,4 - 96,0	94,38	87,4 - 98,2
>0,5034	75,00	47,6 - 92,7	95,51	88,9 - 98,8
>0,5906	68,75	41,3 - 89,0	97,75	92,1 - 99,7
>0,6334	56,25	29,9 - 80,2	97,75	92,1 - 99,7
>0,6574	50,00	24,7 - 75,3	97,75	92,1 - 99,7
>0,6594	43,75	19,8 - 70,1	97,75	92,1 - 99,7
>0,7087	37,50	15,2 - 64,6	97,75	92,1 - 99,7
>0,799	25,00	7,3 - 52,4	98,88	93,9 - 100,0
>0,8153	18,75	4,0 - 45,6	98,88	93,9 - 100,0
>0,8833	12,50	1,6 - 38,3	100,00	95,9 - 100,0

5.4.3 Neuropatía motora

Al igual que en el procedimiento anterior, para llevar a cabo el ajuste de modelos logísticos se determinaron el OR y el IC95% de los coeficientes de presentar neuropatía motora y de las variables explicativas.

TABLA 58: ODDS RATIOS (OR), INTERVALOS DE CONFIANZA AL 95% (IC95%) Y P-VALOR DE LOS COEFICIENTES DE PRESENTAR NEUROPATÍA MOTORA ESTIMADOS POR MODELOS LOGÍSTICOS. AJUSTE SIMPLE.

		Ajuste Simple		
		OR	IC95%	p-valor
Pregunta_1	No, nunca Si, alguna vez o frecuentemente	1,5	(0,6-3,7)	0,344
Pregunta_2	No, nunca Si, alguna vez o frecuentemente	1,7	(0,7-4,2)	0,237
Pregunta_3	No, nunca Si, alguna vez o frecuentemente	1,5	(0,6-3,6)	0,335
Pregunta_4	No, nunca Si, alguna vez o frecuentemente	1,1	(0,5-2,5)	0,745
Pregunta_5	No, nunca Si, alguna vez o frecuentemente	1,5	(0,6-3,4)	0,359
Pregunta_6	No, nunca Si, alguna vez o frecuentemente	0,9	(0,4-2,1)	0,860
Pregunta_7	No, nunca Si, alguna vez o frecuentemente	1,8	(0,7-4,9)	0,231
Pregunta_8	No, nunca Si, alguna vez o frecuentemente	1,8	(0,6-5,1)	0,296
Pregunta_9	No, nunca Si, alguna vez o frecuentemente	1,4	(0,6-3,7)	0,457
Pregunta_10	No Si	0,8	(0,3-2,0)	0,680
Pregunta_11	No, nunca Si, alguna vez o frecuentemente	2,4	(0,9-6,2)	0,073
Pregunta_12	Si siempre No nunca o alguna vez	1,0	(0,3-2,9)	0,974
Pregunta_13	No, nunca Si, alguna vez o frecuentemente	1,1	(0,2-6,9)	0,920
Pregunta_14	Si siempre No nunca o alguna vez	1,5	(0,6-3,9)	0,409
Pregunta_15	No, nunca Si, alguna vez o frecuentemente	1,6	(0,6-4,5)	0,395
Pregunta_16	No, nunca Si, alguna vez o frecuentemente	2,1	(0,9-4,7)	0,078
Pregunta_17	No, nunca Si, alguna vez o frecuentemente	1,4	(0,6-3,1)	0,486
Pregunta_18	No, nunca Si, alguna vez o frecuentemente	1,1	(0,5-2,5)	0,843
Pregunta_19	No, nunca Si, alguna vez o frecuentemente	1,5	(0,6-3,3)	0,371
Pregunta_20	No Si	2,3	(0,8-6,5)	0,109
Pregunta_21	No Si	2,5	(0,8-7,8)	0,118
Pregunta_22	No Si	1,3	(0,6-2,9)	0,552
Pregunta_23	No Si	1,9	(0,7-5,0)	0,179

		Ajuste Simple		
		OR	IC95%	p-valor
Pregunta_24	No Si	2,9	(0,7-13,1)	0,156
Pregunta_25	No Si	5,3	(0,5-53,0)	0,155
Pregunta_26	No Si	1,0	(0,2-4,5)	0,988
Pregunta_27	No Si	2,2	(0,9-5,4)	0,084
Pregunta_28	Si No	2,8	(0,9-8,0)	0,062
Pregunta_29	No Si	1,4	(0,5-3,9)	0,465
Pregunta_30	No Si	1,6	(0,7-3,7)	0,263
Pregunta_31	No Si	0,8	(0,3-2,6)	0,710
Pregunta_32	No Si	1,2	(0,5-2,9)	0,599
Pregunta_33	No, nunca Si, alguna vez o frecuentemente	0,7	(0,3-1,5)	0,315
Pregunta_34	No, nunca Si, alguna vez o frecuentemente	0,3	(0,1-0,8)	0,014*
Pregunta_35	No, nunca Si, alguna vez o frecuentemente	0,9	(0,4-2,2)	0,950
Pregunta_36	No, nunca Si, alguna vez o frecuentemente	0,8	(0,2-2,8)	0,710
Pregunta_37	No, nunca Si, alguna vez o frecuentemente	1,7	(0,7-4,3)	0,250
Pregunta_38	No, nunca Si, alguna vez o frecuentemente	1,1	(0,5-2,5)	0,764
P39_40 (P46)	No Si	1,5	(0,6-3,3)	0,348
Pregunta_41	No, nunca Si, alguna vez o frecuentemente	1,0	(0,5-2,3)	0,928
Pregunta_42	No, nunca Si, alguna vez o frecuentemente	2,2	(0,9-4,9)	0,060
Pregunta_43	No, nunca Si, alguna vez o frecuentemente	1,0	(0,4-2,2)	0,981
Pregunta_44	No, nunca Si, alguna vez o frecuentemente	1,6	(0,7-3,9)	0,260
Pregunta_45	No Si	1,8	(0,6-5,5)	0,323

* p-valor < 0,05

Aunque solo la pregunta 34 se asocia significativamente con neuropatía motora, se ordenaron también por significación las preguntas 11, 16, 28 y 42 al presentar una significación menor de 0,1.

TABLA 59: ÍTEMS CANDIDATOS A ENTRAR EN EL MODELO ÓPTIMO DE NEUROPATÍA MOTORA, ORDENADAS POR SIGNIFICATIVIDAD EN EL AJUSTE SIMPLE.

PREGUNTA	OR	IC95%	p-valor
Pregunta_34	0,3	(0,1-0,8)	0,014*
Pregunta_42	2,2	(0,9-4,9)	0,060
Pregunta_28	2,8	(0,9-8,0)	0,062
Pregunta_11	2,4	(0,9-6,2)	0,073
Pregunta_16	2,1	(0,9-4,7)	0,078
Pregunta_27	2,2	(0,9-5,4)	0,084

TABLA 60: ODDS RATIOS (OR), INTERVALOS DE CONFIANZA AL 95% (IC95%) DE PRESENTAR NEUROPATÍA MOTORA EN CADA VARIABLE EXPLICATIVA. AJUSTE SIMPLE.

Neuropatía Motora		Ajuste simple		
		OR	IC95%	p-valor
Edad	< 50 años	1		
	50-65 años	1,7	(0,6-5,0)	0,364
	> 65 años	4,2	(1,4-13,5)	0,013*
Sexo	Hombre	1		
	Mujer	1,1	(0,5-2,4)	0,875
Años evolución diabetes	De 0-10 años	1		
	De 11 a 20 años	0,5	(0,2-1,3)	0,135
	De 21 a 30 años	0,9	(0,3-2,9)	0,931
	≥31 años	0,4	(0,1-1,7)	0,204
IMC	Normopeso (IMC<25)	1		
	Sobrepeso (IMC 25-29)	1,9	(0,5-7,0)	0,350
	Obesidad (IMC ≥30)	3,6	(1,1-12,4)	0,042*
Hemoglobina glicosilada	HbAc1 <7	1		
	HbAc1 ≥7	0,3	(0,1-0,6)	0,003*
Creatinina	normales	1		
	alterados	0,9	(0,3-2,6)	0,890
Colesterol total	correcto <200 mg/dl	1		
	alterado ≥200 mg/dl	0,9	(0,3-2,7)	0,893

Neuropatía Motora		Ajuste simple		
		OR	IC95%	p-valor
Frecuencia caminar	Anda diariamente	1		
	Anda otra frecuencia	0,4	(0,2-0,9)	0,035*
ITB	No arteriopatía	1		
	Arteriopatía	1,5	(0,7-3,4)	0,342
Hábito tabaco	No	1		
	Fumador	0,6	(0,2-2,1)	0,425
	Exfumador	0,6	(0,2-1,4)	0,226
Nivel estudios	Estudios medios-Universitarios	1		
	Sin estudios-Primarios	1,4	(0,6-3,3)	0,409
Convivencia	Vive con alguien	1		
	Vive solo	4,4	(1,1-18,3)	0,039*

Realizando un proceso de ajuste, incluyendo variables de confusión y eliminando observaciones influyentes, se llega al siguiente modelo óptimo final:

TABLA 61: MODELOS ÓPTIMOS FINALES PARA NEUROPATÍA MOTORA.

Neuropatía motora	M1 Neuropatía motora
Preguntas	11
Obs. eliminadas	37,54,55,62,80,85,88
Var. ajustadas	E, H, CT, T, ITB, CV
Nº casos	92
R ² Nagelkerke	61,71%
AIC	85,11
χ^2	54,97
P-valor ^a	<0,001
P-valor ^b	0,9144
S ^c	75,8%
E ^c	88,1%
Area ^d (IC95%)	0,912 (0,857-0,967)

^a: P-valor test Chi-Cuadrado: Cambio en -2LV respecto al modelo nulo (mejor modelo cuanto mayor cambio)

^b: P-valor bondad ajuste modelo: Ho: Los datos se ajustan bien al modelo

^c: Sensibilidad y Especificidad de los modelos con punto de corte de 0,5

^d: Área bajo curva ROC con intervalo de confianza al 95%

Nota: Edad (E), hemoglobina glicosilada (H), colesterol total (CT), tabaco (T), índice tobillo-brazo (ITB) y tipo de convivencia (CV).

TABLA 62: MODELO ÓPTIMO FINAL DE NEUROPATÍA MOTORA.

M1 afectación motora		Modelo multivariante				
		B	error	OR	IC95%	p-valor
Pregunta_11	No, nunca	0		1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	3,313	1,0	27,5	(3,8-197,0)	0,001
Edad	< 50 años	0		1		
	50-65 años	-0,492	1,0	0,6	(0,1-5,2)	0,653
	> 65 años	2,811	1,0	16,6	(1,9-142,7)	0,010
Hemoglobina	HbAc1 <7	0		1		
	HbAc1 ≥7	-2,761	0,8	0,06	(0,01-0,3)	0,001
Colesterol total	correcto <200 mg/dl	0		1		
	alterado ≥200 mg/dl	2,688	1,2	14,7	(1,3-161,5)	0,028
Hábito tabaco	No	0		1		
	Fumador	-3,406	1,3	0,03	(0,01-0,45)	0,010
	Exfumador	-1,476	0,7	0,23	(0,05-1,00)	0,051
Convivencia	Vive con alguien	0		1		
	Vive solo	3,351	1,2	28,5	(2,3-356,9)	0,009
ITB	No arteriopatía	0		1		
	Arteriopatía	0,811	0,7	2,2	(0,5-10,4)	0,299
Cte		-0,990	0,9			0,296

FIGURA 19: CURVA ROC MODELO DE NEUROPATÍA MOTORA.

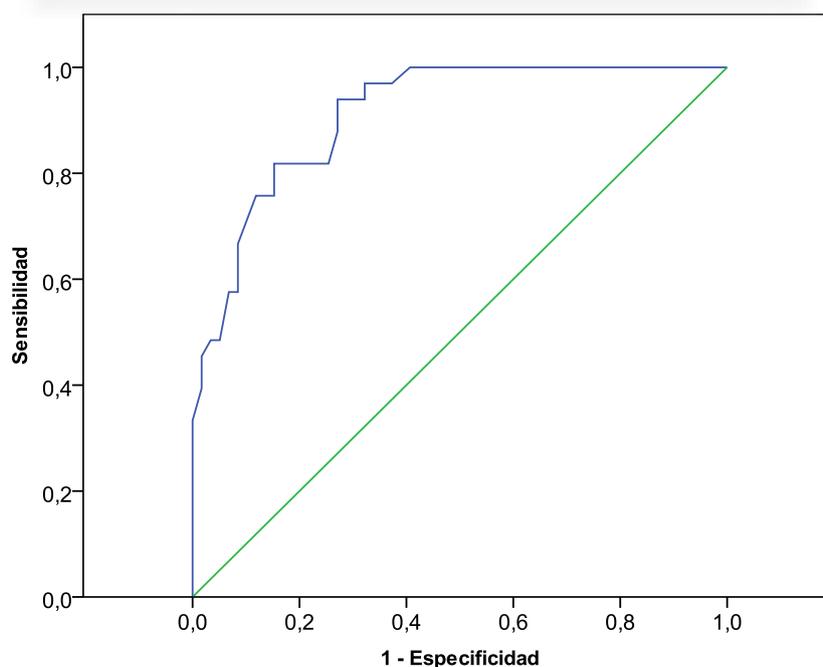


TABLA 63: SENSIBILIDAD/ESPECIFICIDAD SEGÚN PUNTO DE CORTE ESTABLECIDO PARA EL MODELO DE NEUROPATÍA MOTORA.

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI
>0,2708	81,82	64,5 - 93,0	79,66	67,2 - 89,0
>0,2808	81,82	64,5 - 93,0	81,36	69,1 - 90,3
>0,2828	81,82	64,5 - 93,0	83,05	71,0 - 91,6
>0,3176	81,82	64,5 - 93,0	84,75	73,0 - 92,8
>0,4445	78,79	61,1 - 91,0	84,75	73,0 - 92,8
>0,4676	75,76	57,7 - 88,9	84,75	73,0 - 92,8
>0,4701	75,76	57,7 - 88,9	86,44	75,0 - 94,0
>0,4798	75,76	57,7 - 88,9	88,14	77,1 - 95,1
>0,5853	66,67	48,2 - 82,0	91,53	81,3 - 97,2
>0,5878	57,58	39,2 - 74,5	91,53	81,3 - 97,2

5.4.4 Neuropatía cardiovascular

Siguiendo el mismo procedimiento se calculó el OR e IC 95% de las preguntas y variables explicativas de la neuropatía cardiovascular.

TABLA 64: ODDS RATIOS (OR), INTERVALOS DE CONFIANZA AL 95% (IC95%) Y P-VALOR DE LOS COEFICIENTES DE PRESENTAR NEUROPATÍA CARDIOVASCULAR ESTIMADOS POR MODELOS LOGÍSTICOS. AJUSTE SIMPLE.

		Ajuste Simple		
		OR	IC95%	p-valor
Pregunta_1	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	7,2	(2,0-26,4)	0,003*
Pregunta_2	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	4,4	(1,3-15,4)	0,019*
Pregunta_3	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	7,8	(0,9-62,9)	0,054
Pregunta_4	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	5,0	(1,0-24,0)	0,045*
Pregunta_5	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	3,5	(1,0-11,9)	0,047*
Pregunta_6	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	3,1	(0,9-10,6)	0,072
Pregunta_7	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	2,8	(0,7-10,6)	0,134
Pregunta_8	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	0,4	(0,1-3,6)	0,444

		Ajuste Simple		
		OR	IC95%	p-valor
Pregunta_9	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	1,9	(0,5-7,1)	0,326
Pregunta_10	No	1		
	Si	3,9	(1,1-13,5)	0,031*
Pregunta_11	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	3,2	(0,9-11,4)	0,068
Pregunta_12	Si siempre	1		
	No nunca o alguna vez	3,4	(0,9-13,1)	0,073
Pregunta_13	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	15,	(2,6-104,1)	0,005*
Pregunta_14	Si siempre	1		
	No nunca o alguna vez	2,1	(0,6-7,8)	0,262
Pregunta_15	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	3,1	(0,8-11,8)	0,095
Pregunta_16	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	2,7	(0,8-9,2)	0,110
Pregunta_17	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	8,5	(1,1-68,3)	0,045*
Pregunta_18	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	3,2	(0,9-11,8)	0,077
Pregunta_19	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	2,0	(0,6-6,6)	0,273
Pregunta_20	No	1		
	Si	2,2	(0,6-8,1)	0,237
Pregunta_21	No	1		
	Si	1,2	(0,2-6,3)	0,791
Pregunta_22	No	1		
	Si	0,7	(0,2-2,4)	0,531
Pregunta_23	No	1		
	Si	1,3	(0,3-5,2)	0,742
Pregunta_24	No	1		
	Si	1,1	(0,1-9,4)	0,957
Pregunta_25	No			
	Si	-	-	-
Pregunta_26	No	1		
	Si	2,1	(0,4-11,4)	0,380
Pregunta_27	No	1		
	Si	3,5	(1,0-11,9)	0,047*
Pregunta_28	Si	1		
	No	1,7	(0,4-7,2)	0,447
Pregunta_29	No	1		
	Si	0,8	(0,2-4,2)	0,836
Pregunta_30	No	1		
	Si	0,7	(0,2-2,6)	0,564
Pregunta_31	No	1		
	Si	0,5	(0,1-4,2)	0,530
Pregunta_32	No	1		
	Si	3,0	(0,9-10,6)	0,072
Pregunta_33	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	1,0	(0,3-3,5)	0,957

		Ajuste Simple		
		OR	IC95%	p-valor
	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	0,4	(0,1-1,6)	0,195
Pregunta_35	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	2,1	(0,6-7,0)	0,230
Pregunta_36	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	2,8	(0,6-11,9)	0,173
Pregunta_37	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	2,5	(0,7-8,5)	0,159
Pregunta_38	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	1,8	(0,5-6,6)	0,331
P39_40 (P46)	No	1		
	Si	0,8	(0,2-2,6)	0,676
Pregunta_41	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	0,8	(0,2-2,5)	0,669
Pregunta_42	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	1,8	(0,5-6,3)	0,320
Pregunta_43	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	5,4	(1,4-21,5)	0,016*
Pregunta_44	No, nunca	1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	1,8	(0,5-6,3)	0,332
Pregunta_45	No	1		
	Si	0,6	(0,1-5,1)	0,637

* p-valor < 0,05

TABLA 65: ODDS RATIOS (OR), INTERVALOS DE CONFIANZA AL 95% (IC95%) DE NEUROPATÍA CARDIOVASCULAR EN CADA VARIABLE EXPLICATIVA. AJUSTE SIMPLE.

Neuropatía Cardiovascular		Ajuste simple		
		OR	IC95%	p-valor
Edad	< 50 años	1		
	50-65 años	0,3	(0,1-1,6)	0,383
	> 65 años	0,5	(0,1-2,3)	0,508
Sexo	Hombre	1		
	Mujer	2,8	(0,8-9,7)	0,094
Años evolución diabetes	De 0-10 años	1		
	De 11 a 20 años	0,2	(0,1-1,2)	0,077
	De 21 a 30 años	1,4	(0,4-5,7)	0,601
	≥31 años	0,5	(0,1-4,5)	0,516
IMC	Normopeso (IMC<25)	1		
	Sobrepeso (IMC 25-29)	0,2	(0,1-1,2)	0,077
	Obesidad (IMC ≥30)	0,7	(0,2-2,7)	0,617

Neuropatía Cardiovascular		Ajuste simple		
		OR	IC95%	p-valor
Hemoglobina glicosilada	HbA1c <7	1		
	HbA1c ≥7	0,8	(0,2-2,7)	0,697
Creatinina	Correcto	1		
	Alterado	2,8	(0,7-10,6)	0,134
Colesterol total	Correcto <200 mg/dl			
	Alterado ≥200 mg/dl	-	-	-
Frecuencia caminar	Anda diariamente	1		
	Anda otra frecuencia	1,7	(0,5-5,9)	0,419
ITB	No arteriopatía	1		
	Arteriopatía	2,3	(0,7-7,8)	0,174
Hábito tabaco	No	1		
	Fumador	1,1	(0,2-6,1)	0,950
	Exfumador	0,9	(0,2-3,2)	0,823
Nivel estudios	Estudios medios-Universitarios	1		
	Sin estudios-Primarios	2,5	(0,7-8,4)	0,143
Convivencia	Vive con alguien	1		
	Vive solo	0,9	(0,1-7,4)	0,890

TABLA 66: ÍTEMS CON CAPACIDAD EXPLICATIVA SIGNIFICATIVA DE PADECER NEUROPATÍA CARDIOVASCULAR, ORDENADOS POR SIGNIFICATIVIDAD.

PREGUNTA	OR	IC95%	p-valor
Pregunta_1	7,2	(2,0-26,4)	0,003
Pregunta_13	15,3	(2,6-104,1)	0,005
Pregunta_43	5,4	(1,4-21,5)	0,016
Pregunta_2	4,4	(1,3-15,4)	0,019
Pregunta_10	3,9	(1,1-13,5)	0,031
Pregunta_4	5,0	(1,0-24,0)	0,045
Pregunta_17	8,5	(1,1-68,3)	0,045
Pregunta_27	3,5	(1,0-11,9)	0,047
Pregunta_5	3,5	(1,0-11,9)	0,047

Hay 9 preguntas que presentaban capacidad explicativa significativa de la neuropatía cardiovascular. Realizando un proceso de ajuste similar a los anteriores se llega al siguiente modelo óptimo:

TABLA 67: MODELOS ÓPTIMOS FINALES PARA NEUROPATÍA CARDIOVASCULAR.

Neuropatía cardiovascular	M2 final
Preguntas	13, 43
Obs. eliminadas	69,100
Var. ajustadas	E, FC, T, CV
Nº casos	103
R ² Nagelkerke	41,53%
AIC	61,20
χ^2	22,43
P-valor ^a	<0,001
P-valor ^b	1,000
S ^c	30,0%
E ^c	98,9%
Area ^d (IC95%)	0,893 (0,806-0,980)

^a: P-valor test Chi-Cuadrado: Cambio en -2LV respecto al modelo nulo (mejor modelo cuanto mayor cambio)

^b: P-valor bondad ajuste modelo: Ho: Los datos se ajustan bien al modelo

^c: Sensibilidad y Especificidad de los modelos con punto de corte de 0,5

^d: Área bajo curva ROC con intervalo de confianza al 95%

Nota: Edad (E), frecuencia de caminar (FC), tabaco (T) y tipo de convivencia (CV).

TABLA 68: MODELO ÓPTIMO FINAL DE NEUROPATÍA CARDIOVASCULAR.

Modelo M2 para Neuropatía Cardiovascular						
		B	error	OR	IC95%	p-valor
Pregunta_13	No, nunca	0		1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	2,766	1,3	15,9	(1,2-212,9)	0,037
Pregunta_43	No, nunca	0		1		
	Si, alguna vez o frecuentemente	2,572	1,1	13,1	(1,4-121,9)	0,024
Edad	< 50 años	0		1		
	50-65 años	-1,370	1,1	0,3	(0,1-2,2)	0,216
	> 65 años	-0,832	1,0	0,4	(0,1-2,9)	0,397
Hábito tabaco	No	0		1		
	Fumador	0,158	1,1	1,1	(0,1-9,8)	0,884
	Exfumador	-0,684	1,0	0,5	(0,1-3,7)	0,501
Frecuencia caminar	Anda diariamente	0		1		
	Anda otra frecuencia	1,102	0,9	3,0	(0,4-20,9)	0,260
Convivencia	Vive con alguien	0		1		
	Vive solo	0,358	1,3	1,4	(0,1-19,6)	0,789
Cte		-4,121	1,4	-	-	0,004

FIGURA 20: CURVA ROC MODELO DE NEUROPATÍA CARDIOVASCULAR.

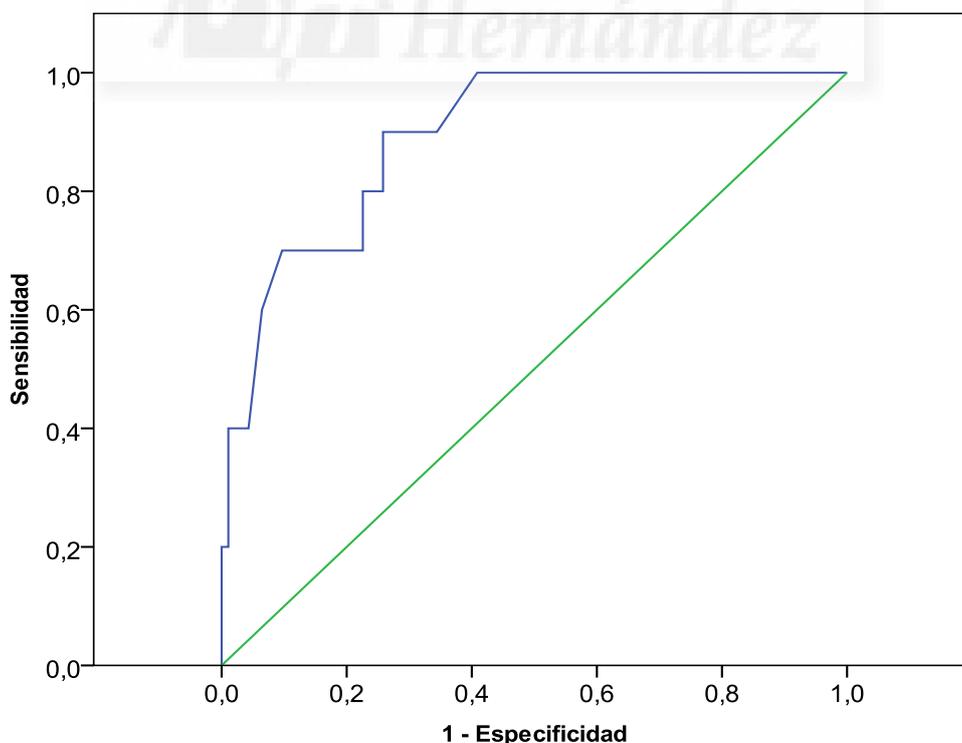


TABLA 69: SENSIBILIDAD/ESPECIFICIDAD SEGÚN PUNTO DE CORTE ESTABLECIDO PARA EL MODELO DE NEUROPATÍA CARDIOVASCULAR.

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI
>0,0446	100,00	69,2 - 100,0	59,14	48,5 - 69,2
>0,0466	90,00	55,5 - 99,7	65,59	55,0 - 75,1
>0,0536	90,00	55,5 - 99,7	69,89	59,5 - 79,0
>0,0758	80,00	44,4 - 97,5	77,42	67,6 - 85,4
>0,0847	70,00	34,8 - 93,3	77,42	67,6 - 85,4
>0,1993	70,00	34,8 - 93,3	89,25	81,1 - 94,7
>0,2141	70,00	34,8 - 93,3	90,32	82,4 - 95,5
>0,2178	60,00	26,2 - 87,8	93,55	86,5 - 97,6
>0,2442	50,00	18,7 - 81,3	94,62	87,9 - 98,2
>0,2849	40,00	12,2 - 73,8	95,70	89,4 - 98,8
>0,3903	40,00	12,2 - 73,8	98,92	94,2 - 100,0
>0,4284	30,00	6,7 - 65,2	98,92	94,2 - 100,0
>0,5662	20,00	2,5 - 55,6	98,92	94,2 - 100,0
>0,6326	20,00	2,5 - 55,6	100,00	96,1 - 100,0

5.5 APLICACIÓN INFORMÁTICA (APP) PARA USO EN SMARTPHONE

Para facilitar el uso de los modelos predictivos en la práctica clínica e identificar aquellos pacientes en los que sería prioritario realizar una exploración neuropática, se ha construido una aplicación informática app llamada “Neuropred”, sencilla y accesible desde cualquier dispositivo móvil para que, una vez introducidos los datos del paciente en relación a las variables identificadas en cada modelo, calcule de forma automática el riesgo de neuropatía global y el de cada una de las afectaciones (sensitiva, motora y/o cardiovascular).

En la figura 21 puede verse la aplicación en la pantalla de un teléfono móvil con las variables a introducir, que son pocas y fáciles de obtener en la práctica clínica y como permite de forma inmediata el cálculo de riesgo individualizado de neuropatía.

FIGURA 21: APLICACIÓN INFORMÁTICA NEUROPRED.



The screenshot displays the 'Datos Iniciales' (Initial Data) screen of the 'Neuropred' application. The interface is clean and user-friendly, with a white background and blue accents. At the top, the status bar shows 'vodafone ES' and the time '0:55'. The main title 'Datos Iniciales' is centered. Below the title, there are several input fields and buttons: 'Edad: -- años' with a 'Nuevo Paciente' link; 'Evolución diabetes: -- años'; 'Sexo: Hombre Mujer' with two buttons; 'Hábito tabaco: Nunca Fumador Exfumador' with three buttons; 'Nivel de estudios: Medios-Univ. Sin est. - primarios' with two buttons; and 'Modelo de:' with four options: 'Neuropatía Global ->', 'Neuropatía Cardiovascular ->', 'Afectación Motora ->', and 'Afectación Sensitiva ->'.

6 DISCUSIÓN



Cribado de neuropatía. Modelos logísticos predictivos y variables asociadas.

Cuando de forma simultánea existe afectación sudomotora con sequedad y fisuras en la piel, neuropatía motora con debilidad muscular ⁽²²⁸⁾ y falta de capacidad protectora por alteración de la sensibilidad, el paciente se convierte en vulnerable frente a traumatismos, presentando un alto riesgo de ulceración a nivel del pie ⁽¹¹²⁾.

Por otro lado, la neuropatía cardiovascular supone un riesgo relativo de mortalidad cinco veces mayor en pacientes diabéticos con evidencia de neuropatía autonómica cardíaca.

La detección de estas formas de neuropatía mediante un cribado sencillo permitiría establecer de forma precoz una prevención y tratamiento individualizado. Si bien el estudio de la conducción nerviosa es una prueba precisa, objetiva y sensible para valorar la neuropatía periférica y su progresión ⁽²²⁹⁾, es poco utilizada en la práctica clínica por su escasa disponibilidad en centros de atención primaria y el alto coste que supone su implementación. Esta limitación hace necesario otros métodos de cribado precisos, que requieran menor tiempo y que sean accesibles en la mayoría de los centros.

En este sentido, la utilización de modelos logísticos predictivos podría ser un instrumento adecuado, sencillo y rápido para predecir el riesgo de neuropatía y determinar que pacientes requieren una exploración más completa, evitando realizar las pruebas diagnósticas a todos, ya que es inviable por el tiempo limitado de las consultas. Estos modelos se pueden definir como herramientas matemáticas que evalúan el riesgo de experimentar un resultado adverso sobre la base del perfil clínico del paciente y son cada vez más frecuentes en la investigación clínica ⁽²³⁰⁾. Por lo general conducen a la identificación de factores de riesgo asociados a un determinado evento o complicación.

Olaleye ⁽¹²¹⁾ creó modelos estadísticos diagnósticos de neuropatía periférica basados en la exploración con el monofilamento, diapasón y prinprick, incluyendo en el modelo factores de riesgo como el grado de neuropatía, la historia familiar de diabetes, la duración de la enfermedad, la edad, altura, sexo y la HbA1c. Weinberg ⁽²³¹⁾ estableció un modelo predictivo de neuropatía sintomática incluyendo como variables únicamente la frecuencia cardíaca, la duración de la enfermedad y la medida de arritmia sinusal respiratoria. Ge y colaboradores ⁽²³²⁾ establecieron un modelo de riesgo de neuropatía autónoma cardiovascular basado en la edad, IMC, hipertensión y frecuencia cardíaca en reposo y Lagani ⁽²³³⁾ crea modelos predictivos, entre ellos de neuropatía autonómica utilizando como predictores la HbA1c, el nivel de retinopatía y la duración de la diabetes.

Los modelos creados en nuestro estudio no solo determinan la probabilidad de NP, que es la de mayor prevalencia sino también de NCV, debido a que ésta tiene tasas de mortalidad del 16-53% (RR 3,45) a cinco años^(85,223). Nuestro modelo se basa en la clínica presentada por el paciente, determinada a través de una batería de preguntas, y en variables explicativas o factores de riesgo (edad, sexo, años de evolución, nivel de estudios, tabaco, frecuencia con la que camina, vivir solo o hemoglobina glicosilada) al igual que el modelo de Olaleye, Weinberg o Ge, lo que permite una mayor aproximación al cribado de la neuropatía que la utilización únicamente de un cuestionario.

A través de las preguntas podemos, de forma rápida, conocer la presencia o no de clínica existente relacionada con la neuropatía, presentando la ventaja de que al no mediar un entrevistador, no se introducen sesgos en la formulación de los ítems ni en el modo de registrarlos, pero las preguntas deben ser sencillas y con instrucciones claras para evitar que muchas queden sin contestar o se hagan de forma incorrecta.

Las preguntas utilizadas son cerradas, con varias respuestas alternativas para ganar precisión e uniformidad, ya que una persona puede contestar un mayor número de preguntas cerradas que abiertas en un tiempo determinado, aunque tiene la desventaja de que permite solo un número limitado de opciones, de manera que el encuestado no puede matizar las respuestas o proporcionar información adicional. No obstante, la mayoría de las escalas utilizadas en la práctica clínica son cerradas ya que el análisis de las respuestas abiertas es muy complejo.

Teniendo en cuenta que el 30-50% de los pacientes diabéticos con NP son asintomáticos, con hipoestesia o anestesia en la zona distal del pie⁽³⁷⁾, la utilización únicamente de un cuestionario que explore la presencia de dolor, podría no ser una herramienta eficaz de cribado, ya que en estos casos la sintomatología es inexistente. Para evitar este problema, alguna de las preguntas incluidas en nuestro estudio fueron *¿es capaz de decir si el agua está caliente o fría cuando se moja los pies? ¿se ha quemado los pies por no haber notado la temperatura? ¿nota cuando un calzado le aprieta o le roza en alguna zona del pie? O ¿ha tenido una herida en el pie y se ha dado cuenta al ver manchados de sangre los calcetines?*, preguntas que no valoran la presencia de dolor de carácter neuropático, sino la existencia de falta de sensibilidad en una zona del pie.

A pesar de que en el estudio se han observado 18 preguntas con capacidad explicativa significativa para afectación sensitiva, 1 para motora y 9 para cardiovascular, la mayoría de las preguntas con capacidad explicativa están relacionadas entre sí (multicolinealidad), o

presentan capacidad explicativa solapada con otras preguntas (confusoras) y por ello aparecen pocas en los modelos óptimos finales. A nivel de la práctica clínica, se trata de una ventaja ya que al ser modelos con pocas preguntas, podemos realizar el cribado del paciente en menor tiempo.

Los modelos son multiplicativos, de forma que por ejemplo para el modelo de neuropatía global M1, un paciente que haya contestado 'Si, alguna vez o frecuentemente' a las dos preguntas y tenga alterado el Neuropad® y un nivel bajo de estudios, tiene un riesgo de padecer neuropatía global $12,9 \times 18,7 \times 8,1 \times 72,2 = 111,9$ veces más que un paciente que haya contestado 'No, nunca' a las dos preguntas, tenga mayor nivel de estudios o presente el Neuropad® sin alteración.

En general, los modelos obtenidos presentan alta capacidad tanto explicativa como predictiva de presentar neuropatía. En términos estadísticos, un modelo de cribado debe tener alta sensibilidad con el fin de evitar falsos negativos y por ello, hemos establecido en todos los casos puntos de corte donde la sensibilidad alcance el 80%, de manera que sean pocos los pacientes con afectación que no sean detectados con este cribado. Siguiendo las recomendaciones de Li ⁽²³⁴⁾ utilizamos para la evaluación del modelo el criterio AIC (Akaike's Information Criterion), el criterio razón de verosimilitudes (Chi-Cuadrado), el R² de Nagelkerke como indicador de la capacidad explicativa y el área bajo curva, al tratarse de una muestra con un tamaño no demasiado grande y tener múltiples variables independientes.

En la **neuropatía global** (presencia de una o varias neuropatías), encontramos como variables asociadas puras en el bivalente el Neuropad® ($p=0,034$) y el nivel de estudios ($p=0,011$). Con la modelización logística de neuropatía global llegamos a dos modelos distintos, el M1 donde incluimos las preguntas 11 (*¿Tiene dolor o sensaciones desagradables cuando se toca los pies?*) y 42 (*Cuando tiene ganas de orinar, ¿es incapaz de retenerlo y tiene pérdidas de orina?*) y las variables explicativas: Neuropad®, años de evolución, nivel de estudios y frecuencia de caminar, con una capacidad explicativa del 63,4% (r^2 Nagelkerke) y una capacidad predictiva con área bajo curva ROC del 0,90 (IC95% 0,853-0,961). Debido a que en muchos centros no se dispone del Neuropad®, realizamos un segundo modelo, el modelo M2, eliminando únicamente esta variable, obteniendo una capacidad explicativa del 56,1% y una capacidad predictiva con área bajo curva ROC del 0,88 (IC 95% 0,818-0,944). La utilización del Neuropad® mejora un 7% la capacidad explicativa del modelo y ligeramente la capacidad predictiva del mismo, aunque el modelo M2 presenta también buenos indicadores que hacen fiable su utilización.

En el modelo M1, el análisis multivariante determina que los pacientes con *nivel de estudios* inferiores tienen mayor riesgo de tener neuropatía OR 72 (IC 95% 7,1-730,6) $p < 0,001$; los pacientes con ≥ 31 años de evolución de diabetes tienen casi 13 veces más riesgo de presentar alteración OR 12,9 (IC 95% 12-139,5) $p = 0,034$; andar con una frecuencia no diaria presenta un OR 0,10 (IC 95% 0,02-0,43) $p < 0,002$ y aquellos con *Neuropad*[®] alterado tienen ocho veces más posibilidades de presentar algunas de las afectaciones neuropáticas (sensitiva, motora o cardiovascular) OR 8,1 (IC95% 1,7-38,4) $p = 0,008$.

En relación al *nivel de estudios*, encontramos que el 67% de los pacientes con alguna alteración (sensitiva, motora y/o cardiovascular) no tenía estudios o estos eran primarios, frente al 31,3% de pacientes con afectación neuropática que decían tener estudios superiores o universitarios. Un nivel de estudios bajos supone un riesgo de padecer algún tipo de neuropatía. Esto podría ser debido a las desigualdades en los hábitos de salud, provocando mayor obesidad, inactividad física y riesgo psicosocial en quienes tienen menor nivel de instrucción, aumentando el riesgo de padecer esta complicación. Según la Encuesta Europea de Salud (2009) y la Encuesta Nacional de Salud en España de 2006 ⁽²⁷⁾, la prevalencia de diabetes era mayor en personas con un nivel de estudios inferior, un 18,2 % y 16,4% respectivamente, para quienes declaraban no saber leer o escribir o no haber completado estudios primarios. A las mismas conclusiones llega otro estudio ⁽²³⁵⁾, que atribuye un pobre nivel socioeconómico y un bajo nivel educativo con un mayor riesgo de complicaciones crónicas en la diabetes.

Presentar *diabetes de más de 30 años de evolución* supone, según nuestro estudio, un mayor riesgo para padecer tanto neuropatía periférica como cardiovascular. Son numerosos los estudios ^(53, 236, 237) que relacionan de forma significativa los años de evolución de la diabetes con la presencia de complicaciones y por tanto sería importante realizar este cribado a todos los pacientes con diabetes de larga evolución.

Hubo una asociación entre *no andar de forma diaria* con menor prevalencia de neuropatía global. Esto puede ser debido a que se trata de un estudio transversal y no longitudinal, y posiblemente no sea una causa, sino el efecto de esta complicación, ya que los pacientes con neuropatía son alentados por los profesionales sanitarios a aumentar el ejercicio físico, como andar de forma diaria, con el fin de evitar el progreso de la enfermedad. Es importante resaltar que solo dos personas de la muestra presentaban una amputación a nivel del pie y ninguno de ellos tenía en el momento del estudio úlceras, por lo que la mayor parte de los pacientes podían caminar sin dificultad. No obstante, es fundamental valorar la

presencia de deformidades en el pie, que si bien en ocasiones no dificultan la deambulaci3n, si puede desencadenar en presencia de afectaci3n sensitiva, un agravamiento de esta complicaci3n cuando no se utiliza un calzado adecuado ⁽²³⁸⁾. En nuestro estudio, casi un 65% utilizaba sandalias, calzado destalonado, mocasines sin sujeci3n o zapatos de sal3n, dejando al pie vulnerable frente a agresiones externas, y con una pobre sujeci3n si se camina de forma diaria con ellos, pudiendo aumentar el riesgo de caídas, debido a que los pacientes con neuropatía periférica tienen menor estabilidad en superficies irregulares ⁽²³⁹⁾.

Por otro lado, también debemos tener en cuenta que existe cierta tendencia de los pacientes a maximizar de forma positiva determinados hábitos saludables como el ejercicio físico, cuando hablan con un profesional sanitario.

Presentar un *Neuropad*[®] alterado, según un meta-análisis publicado en 2011, supone un riesgo casi diez veces mayor OR [9.54 (7.10-12.83)] de padecer neuropatía periférica ⁽²⁴⁰⁾, por tanto, sería interesante utilizarlo de forma rutinaria en la práctica clínica como herramienta de cribado. En nuestro estudio, los pacientes que tuvieron esta prueba alterada presentaron un riesgo de padecer alguna afectaci3n neuropática (sensitiva, motora o cardiovascular) similar al estudio mencionado.

En el modelo M2 de Neuropatía global, volvemos de nuevo a encontrar en el multivariante el *nivel de estudios* como significativo OR 15,8 (IC 95% 3,6-68,7) $p < 0,001$ y *andar con una frecuencia no diaria* OR 0,2 (IC 95% 0,1-0,5) $p = 0,003$.

En la **afectaci3n sensitiva** no hemos encontrado en el análisis bivariante ninguna variable que se asocie significativamente de manera individual con la presencia de neuropatía periférica sensitiva, aunque en la *edad* del paciente (50-65 años) se observa un OR 4,2 (IC 0,9-20,4); $p = 0,073$, lo que nos hace pensar que con una muestra de mayor tamaño quizá se pudiese observar esta asociaci3n. Sin embargo, en diversos estudios se han encontrado como factores asociados a la neuropatía periférica la albuminuria ⁽²⁴¹⁾, creatinina ⁽²³⁷⁾, hemoglobina glicosilada ⁽²³⁷⁾, años de evoluci3n de la diabetes ^(53, 236, 237), edad ^(53,242) e infarto de miocardio ⁽²⁴²⁾.

En la modelizaci3n de afectaci3n sensitiva, desarrollamos un modelo logístico formado por la pregunta 15 (*¿ha tenido una herida en el pie y se ha dado cuenta al ver manchados de sangre los calcetines?*) y la pregunta 6 (*durante los últimos tres meses ¿siente en los pies o en las piernas como si tuviera agujas?*) y como variables explicativas la edad, sexo, años de

evolución de diabetes y nivel de estudios. El modelo explica el 67,8% de los pacientes con neuropatía sensitiva, con una predicción del área bajo curva ROC de 0,957 (0,911-1,000).

De todas las variables introducidas en el análisis multivariante, observamos de nuevo que el *no tener estudios* aumentaría el riesgo de presentar neuropatía sensitiva OR 31,4 (IC 95% 2,5-383,3); $p=0,007$. Sin embargo, el intervalo de confianza es bastante alto, por lo que el riesgo, aunque existente, posiblemente se encuentre sobrestimado por el tamaño muestral.

La **afectación motora** se asoció en nuestro estudio en el análisis bivariante a la *edad > 65 años* ($p=0,013$), *IMC \geq 30* ($p=0,042$), *hemoglobina glicosilada \geq 7* ($p=0,003$), *andar con una frecuencia no diaria* ($p=0,035$) y *vivir solo* ($p=0,039$). Creamos un modelo logístico para este tipo de afectación, formado por la pregunta 11 (*¿tiene dolor o sensaciones desagradables cuando se toca los pies?*) y las variables edad, hemoglobina, colesterol total, hábito tabaco, ITB y tipo de convivencia. Este modelo explica el 61,71% de pacientes con afectación motora y predice con un área bajo curva ROC de 0,912 (0,857-0,967).

El análisis multivariante de este modelo, se detectaron como variables explicativas con asociación significativa tener *>65 años* OR 16,6 (IC 95% 1,9-142,7) $p=0,010$; *hemoglobina \geq 7 mg/dl* OR 0,06 (IC 95% 0,01-0,3) $p=0,01$, *colesterol total \geq 200 mg/dl* OR 14,7 (IC 95% 1,3-161,5) $p=0,028$; *ser fumador* OR 0,03 (IC 95% 0,01-0,45) $p=0,010$ o *exfumador* OR 0,23 (IC95% 0,05-1) $p=0,051$ y *vivir solo* OR 28,5 (IC95% 2,3-356,9) $p=0,009$. Los datos obtenidos coinciden con los de Young y colaboradores ⁽²⁴³⁾ y con las recomendaciones del United Kingdom National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) ⁽²⁴⁴⁾ que establecen a los pacientes mayores de 65 años y que viven solos como un grupo de riesgo alto de presentar úlceras en el pie. El estudio Lagani ⁽²³³⁾ señala la importancia del estado civil para predecir la probabilidad de desarrollar complicaciones relacionadas con la diabetes y los eventos adversos, observando que aquellos pacientes que viven con su cónyuge tienen un efecto beneficioso.

La *hemoglobina glicosilada* elevada en la literatura se asocia con un mayor riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con la diabetes ⁽²⁴⁵⁾. En nuestro estudio, la hemoglobina glicosilada mayor o igual a 7 se asoció con una menor prevalencia de afectación motora, posiblemente debido a que en estos pacientes el objetivo control haya sido más estricto por su médico con el fin de evitar complicaciones. No debemos olvidar que se trata de un estudio transversal, como se ha comentado anteriormente, que permite observar el paciente en un momento específico de tiempo, pero no hacer un seguimiento del mismo, por lo que no se puede establecer un efecto-causa. Por otra parte, la hemoglobina permite conocer el grado de control en los últimos meses, en un periodo de tiempo reducido, y es

evidente que la complicación motora se desencadena tras un mal control metabólico durante un periodo de tiempo más prolongado.

El aumento de *lípidos* podría contribuir al desarrollo de neuropatía periférica ⁽²⁴⁶⁾. El metaanálisis publicado recientemente sugiere una asociación entre la disminución del colesterol HDL y el pie diabético, no encontrando asociación significativa con el colesterol LDL o total ⁽²⁴⁷⁾. En nuestro estudio, observamos que presentar los niveles de colesterol total por encima de 200 mg/dl supone un riesgo casi 15 veces mayor de presentar deformidades y alteraciones motoras en el pie. En este sentido, las estatinas y los fibratos han mostrado no solo disminuir el riesgo cardiovascular, sino también mejorar la progresión, los síntomas y la curación de las úlceras del pie, reduciendo el riesgo de amputación en pacientes diabéticos ^(248,249).

A nivel cardiovascular, no se detectaron asociaciones significativas en el análisis bivariante. El modelo logístico estaba formado por la pregunta 13 (*¿se ha quemado los pies por no haber notado la temperatura?*) y 43 (*¿se mareca cuando se incorpora o se levanta de la cama?*), edad, frecuencia de andar, hábito de tabaco y vivir solo y explica el 41,53% de los pacientes con NCV y predice con un área bajo curva de 0,893 (0,806-0,980). La presencia de hipotensión ortostática valorada con la pregunta 43, según el estudio de Gaspar se asoció a infartos (OR= 10,67) y accidente cerebrovascular (OR= 3,33) y es un buen predictor de complicaciones macro y microvasculares y de mortalidad a los 10 años ⁽²⁵⁰⁾.

Tang ⁽²⁵¹⁾ estableció en 2013 cinco posibles modelos logísticos predictivos de NCV, donde la edad, la frecuencia cardiaca, hipertensión y duración de ésta, resistencia a la insulina y circunferencia de la cintura, actúan como factores de riesgo, encontrando la cantidad de insulina en sangre en ayunas como un factor protector. El área bajo curva de sus modelos fue de 0.729–0.790. Variables similares utiliza el modelo propuesto por Ge y colaboradores ⁽²³²⁾, donde la edad, el IMC, hipertensión y frecuencia cardiaca en reposo actúan como factores de riesgo la NCV. La principal diferencia entre estos modelos y el obtenido en nuestro estudio es el tipo de variables explicativas utilizadas, ya que en nuestro estudio se han utilizado preguntas contestadas por los pacientes y aspectos relacionados con la anamnesis y el control metabólico, utilizando la exploración (frecuencia cardiaca, hipotensión...) como criterio de referencia y no como variable explicativa.

En nuestro estudio no se observó una asociación significativa entre la presencia de forma individualizada de neuropatía sensitiva, motora o cardiovascular y la prueba de Neuropad® alterada (solo se encuentra asociación con neuropatía global), al igual que en el

estudio de Papanas^(138,140), donde un tercio de los pacientes que presentaban el Neuropad® alterado tenían una exploración clínica normal, lo que ha sugerido que podría existir una afectación sudomotora en las primeras fases de una neuropatía, considerando la posibilidad de utilizar este test en la detección temprana de la misma, ya que la función sudomotora medida por el Neuropad® es mediada por las fibras pequeñas, que son deterioradas en estadios iniciales de la diabetes. Otros estudios sin embargo, encuentran el Neuropad® como una herramienta adecuada de cribado de neuropatía cardiovascular en pacientes con DM2⁽²⁵²⁾.

Prevalencia de los distintos tipos de neuropatía

En relación a la **neuropatía periférica**, en nuestro estudio hemos detectado una afectación de la sensibilidad en un 19% de los pacientes valorados.

La prevalencia varía dependiendo de la literatura científica consultada, posiblemente debido a la diferencia de criterios diagnósticos utilizados en cada uno de los estudios. Si valoramos la prevalencia en otros países, ésta oscila entre el 21 y el 33%. La prevalencia de NP en el sur de Brasil fue de 22,1% detectada con al menos tres pruebas patológicas (monofilamento, diapason, pinprick y/o reflejos)⁽²³⁷⁾. En Portugal la prevalencia de NP encontrada en el estudio de Barbosa⁽²⁴²⁾ fue del 32,2%. El estudio de Kuate⁽²⁴¹⁾ realizado en 2015 en Camerún, estima una prevalencia del 33,3%, encontrando que la polineuropatía es sintomática en un 77,4% de los casos. En Malta, Formosa⁽²⁵³⁾ establece una prevalencia del 21% de neuropatía detectada en atención primaria sobre una muestra de 243 sujetos.

En España, encontramos una prevalencia entre el 23 y el 49,5%⁽⁵³⁾. El estudio observacional multicéntrico de Miralles-García⁽²³⁶⁾ reporta una prevalencia de PN del 39,6% diagnosticada mediante la valoración de la temperatura, presión y vibración; el 63,2% presentaba clínica, mientras que un 36,8% era asintomático. El estudio de Burgo Fernández⁽²⁵⁴⁾ estima cifras similares con una prevalencia del 32,1%. Cabezas-Cerrato⁽⁵³⁾ en su estudio multiregional sobre 2644 pacientes establece una prevalencia el 22,7%, ligeramente superior a la encontrada en nuestro estudio.

En la **afectación motora**, encontramos que el 37,9% de la muestra estudiada presentó deformidades en el pie y ausencia de reflejos, susceptibles de una alteración motora con puntos de presión o zonas de riesgo de ulceración.

Es importante reseñar que las guías internacionales hablan de la presencia de deformidades en el pie como consecuencia de esta complicación, pero en ningún caso se especifica el tipo de deformidad y como valorarlas. Abbot y colaboradores ⁽¹⁵⁸⁾ define la deformidad como la presencia de tres o más de los siguientes hallazgos: hallux valgus, dedos en martillo, prominencias óseas, cabezas de los metatarsianos prominentes, artropatía de Charcot, la movilidad limitada de las articulaciones y pérdida de masa muscular. Lavery y colaboradores lo define como la presencia de hallux valgus, martillo o en garra, juanetes de sastre, o hallux rigidus ^(255,256). En el estudio de Formosa, el 49% de los pacientes diabéticos con neuropatía sensitiva presentaban HAV y un 39% dedos en martillo ⁽²⁵³⁾. El pie plano tiene una prevalencia del 20,1% en el estudio de Adeniyi ⁽²⁵⁷⁾ y el 37,8% de los pacientes con neuropatía presentan lesiones hiperqueratósicas debido a estas deformidades ⁽²⁴²⁾.

La exploración de los reflejos tendinosos se muestra como la única prueba clínica determinante, pero sin embargo, se evidencia en la literatura que en pacientes mayores de 40 años hay una pérdida bilateral del reflejo en ambos sexos, especialmente en mujeres ^(258, 259), acentuándose hacia los sesenta años donde está ausente hasta en un 30% de los casos. Por tanto, el único diagnóstico fiable sería la electromiografía que no está disponible en los centros de atención primaria. En nuestro estudio, donde la muestra tiene una edad media de 57,92 años, hemos considerado la presencia de afectación motora no sólo cuando hubiera ausencia del reflejo Aquileo, sino también cuando existiese de forma simultánea deformidades digitales, alteraciones en la huella plantar y de la posición del pie.

En muchas ocasiones, existe una alteración de la conducción nerviosa del nervio peroneo y tibial que se asocia a debilidad de los músculos intrínsecos y extrínsecos del pie, provocando como consecuencia deformidades ⁽²⁶⁰⁾. Por ello, habitualmente coexisten a la vez la alteración sensitiva y la afectación motora. En nuestro estudio, solo se observó afectación de ambos en un 15,4% de los pacientes (n=17).

En relación a la **afectación cardiovascular**, la prevalencia en nuestro estudio, fue del 11,3% (n=12), inferior a la detectada en otros estudios donde se sitúa alrededor del 20% ⁽²⁶¹⁾, observando que el intervalo RR 30:15 fue la prueba que se encontró alterada en un mayor número de pacientes (18,5%).

De todos los pacientes estudiados, un 46,9% presentaba algún tipo de afectación (sensitiva, motora o cardiovascular) y el 13,3% tenía al menos dos de ellas. Solo en el 2% de la muestra se detectaron las tres alteradas, presencia de neuropatía periférica (sensitivomotora) y neuropatía cardiovascular.

Cuidado de los pies de las personas con neuropatía periférica sensitiva y motora

Respecto al **cuidado de los pies**, encontramos que al igual que otros estudios ⁽²⁶²⁾, los pacientes realizaban un autocuidado insuficiente de sus pies y asumían conductas de riesgo, siendo importante reforzar el componente educativo para crear hábitos saludables y evitar complicaciones. En nuestro estudio, el 51,1% (n=24) de pacientes que en la exploración se detectó neuropatía sensitiva y/o motora no había visitado al podólogo nunca para tratar las lesiones incipientes en el pie y por tanto son pacientes susceptibles de presentar complicaciones crónicas a este nivel. Los pacientes con *alteración sensitiva* eran más conscientes de la importancia de realizar revisiones podológicas y un 76,2% (n=16) de ellos había acudido al podólogo en alguna ocasión (p=0,004), sin embargo el cuidado diario de los pies no era demasiado adecuado, ya que el 52,4% (n=11) se cortaba las uñas de forma regular en su domicilio (p=0,004) en lugar de acudir a un profesional, con el riesgo de lesionar la zona y provocar una onicocriptosis; el 22,2% (n=4) no se secaba a nivel interdigital tras el lavado (p=0,005) siendo susceptibles a infecciones fúngicas y bacterianas, y el 53,4% (n= 11) afirmaba no aplicarse crema hidratante en los pies nunca o hacerlo de forma esporádica, aumentando el riesgo de fisuras por sequedad.

El calzado ideal debe tener una horma más ancha que el perímetro de las articulaciones para evitar roces. La puntera será preferentemente redondeada o cuadrada dejando espacio suficiente a lo largo, a lo ancho y a lo alto. Dicho calzado ha de poseer un tacón bajo, (entre 1,5-2,5 cm.) y éste ha de ser largo y ancho en caso de incluirse. Debe tener cierto poder de flexibilidad en la zona metatarsofalángica para favorecer la propulsión (al menos 45º), pero a nivel de mediopié el calzado debe ser rígido para evitar movimientos de torsión e inestabilidad. Es importante que tenga elementos de cierre o de ajuste como cordones o velcros que puedan regularse. La suela tiene que ser antideslizante y ha de poder combinar amortiguación, flexibilidad y ligereza y un espesor mínimo de 10-15 mm. Se recomienda un contrafuerte rígido (menos rígido que el calzado urbano para adultos) y que no supere la altura del tobillo. Se aconseja también que la trasera del zapato sea cerrada y acolchada, desaconsejándose el zapato abierto por detrás. En cuanto al material, el corte del zapato estará realizado en materiales flexibles para favorecer el ajuste entre el pie y el zapato y el forro debe ser suave y sin costuras en su interior. La talla debe ser adecuada, quedando al menos 1,5-2 cm. de distancia entre el dedo más largo y la zona distal del zapato.

En el estudio de Alvarez-Calderón ⁽²⁶³⁾, el 53% de los pacientes diabéticos utilizaba un **calzado** inadecuado. En nuestro estudio, el 59% (n=23) de los pacientes con *afectación motora*

utilizaba un calzado de piel, frente a un 30,8% (n=12) de piel sintética y un 10,3% (n=4) de tejido o lona. La puntera del calzado fue mayoritariamente redonda o circular (56,4%) y solo un 2,6% utilizaba puntera fina, pero cabe reseñar que el 28,2% vinieron a la consulta con un calzado de puntera abierta, dejando al descubierto los dedos con un mayor riesgo de lesión y solo el 17,9% de los pacientes con deformidades utilizaba calzado con cierre de velcros, que es el más recomendable, ya que permite graduar el ajuste en función de la deformidad presentada.

Los pacientes *con afectación sensitiva* tampoco utilizaban un calzado adecuado, teniendo en cuenta que tienen una pérdida de sensibilidad protectora. El 47,6% (n=10) llevaba un calzado de material sintético y lona. El tipo de puntera fue principalmente circular u ovalada (66.7%), pero un número importante usaba puntera abierta (23.8%), desprotegiendo al pie frente a traumatismos y pisotones. El cierre con velcro solo se observó en un 23.8%, mientras que una importante muestra utilizaba calzado sin cierre, favoreciendo la fricción del pie en el interior del calzado. Es importante resaltar que el 95.2% de estos pacientes usaban calzado con costuras en su interior, pudiendo ser el origen de roces y/o heridas.

Herramienta informática en formato app.

Actualmente debido al auge de la telefonía móvil y del mundo de la innovación tecnológica, existen múltiples apps españolas que ayudan al control de la enfermedad. De entre las apps más destacadas se encuentran *Diabetes Pharma*, una aplicación extremeña que llegó a ser número uno en descargas en la categoría Medicina de la tienda virtual de Google. Dirigida prioritariamente a los profesionales sanitarios, aunque también al alcance de los pacientes, la app recomienda los fármacos más adecuados a administrar dependiendo de parámetros como eficacia, riesgos de hipoglucemia, peso o efectos adversos.

También de origen español, una de las apps para diabéticos más populares es *Social Diabetes*. Permite un mayor control de la enfermedad, al registrar los niveles de glucosa cada día, calcular la cantidad de insulina necesaria o recibir alertas en caso de riesgo de hipoglucemia.

La utilización de la app Neuropred® ayudaría a los profesionales sanitarios a establecer que pacientes tienen un mayor riesgo de presentar neuropatía y requieren de una exploración sistemática para detectar neuropatía sensitivomotora y cardiovascular.

Limitaciones del estudio

- Variabilidad en el diagnóstico de neuropatía diabética

El primer problema lo observamos en la falta de criterio diagnóstico de neuropatía periférica. En la neuropatía sensitiva no existe un consenso en relación al número y lugar de exploración con el monofilamento, diapasón o pinprick, encontrando autores que indican la necesidad de explorar tres zonas ⁽¹¹³⁾ frente a otros que consideran importante valorar diez áreas para mejorar la sensibilidad y especificidad de la prueba ^(98, 116, 117). Esto impide comparar el resultado entre diferentes estudios, debido a la diferencia de metodología utilizada. Otro aspecto a destacar, es que se trata de pruebas subjetivas que dependen de la respuesta del paciente, que no siempre es participativo o cooperador en la evaluación. En algunos casos, la falta de sinceridad en las respuestas del paciente por miedo a un diagnóstico más grave, hace que las evaluaciones sean erróneas, dificultando el diagnóstico de neuropatía.

También existe controversia en el diagnóstico de neuropatía sensitiva, algunos autores consideran que la presencia de una sola prueba alterada es suficiente para diagnosticarla ^(241, 264), mientras que la ADA ⁽³³⁾ recomienda que al menos exista afectación de dos pruebas, siendo una de ellas el monofilamento 5.07. En nuestro estudio, al igual que otros autores ^(236, 237), consideramos que existía afectación cuando había al menos afectación de dos sensibilidades, siempre combinadas con la alteración de la sensibilidad a la presión (monofilamento).

En relación a la afectación motora, actualmente no hay descrito que aspectos debemos valorar clínicamente para definir si el paciente presenta o no esta alteración, siendo el único diagnóstico fiable la electromiografía. Los estudios hablan de que la deformidad del pie es un indicativo de este tipo de neuropatía, pero sin especificar qué tipo de deformidad y como debe ser medida ésta.

Para evitar la variabilidad de los criterios utilizados y que hubiese un sesgo de información, se utilizó siempre el mismo criterio diagnóstico y exploratorio llevado a cabo en todos los pacientes por el mismo investigador, con el fin de evitar la variabilidad inter-observadores.

- Sesgo de selección y tamaño de la muestra.

Los pacientes fueron seleccionados de la práctica clínica habitual por muestreo consecutivo de las consultas ambulatorias de endocrinología, pudiendo no ser una muestra representativa de la población de estudio. Si bien ello podría condicionar una mayor

representación de pacientes con peor control o mayor número de complicaciones. En la descripción de la muestra se comprueba que las características de los sujetos estudiados son bastante similares a la de otros estudios. En cualquier caso y dado que el objetivo del estudio era desarrollar un modelo logístico de cribado neuropático, era preciso disponer de suficiente número de casos con ND por lo que la selección y el lugar de la misma parecería adecuado.

El tamaño de la muestra utilizado en el estudio ha permitido ajustar un máximo de diez variables explicativas en el proceso de modelización, no pudiendo introducir todas las variables existentes. Además, esto también podría producir una sobrestimación del riesgo, de manera que éste debe ser valorado teniendo presente esta limitación.

- Sesgo en el cuestionario.
 - ❖ Sesgo de memoria: Los individuos con un problema de salud recuerdan la exposición de forma distinta a los que no tienen el problema. Pudiera ocurrir que los pacientes con ND recuerden más la existencia de algunos signos o síntomas que se preguntan en el cuestionario que los que no padecen ND. Para evitarlo, se realizaron varias preguntas relacionadas con cada tipo de afectación neuropática, de forma que se recogieran todo tipo de signos y síntomas preguntados de forma distinta para favorecer el entendimiento de la pregunta por el paciente.
 - ❖ Necesidad de capacidad de lectura y comprensión para poder contestar correctamente las preguntas del cuestionario.

- Necesidad de validación de los modelos logísticos:

Para la utilización clínica de los modelos logísticos predictivos de neuropatía, éstos deberían ser validados en otra muestra distinta que proceda de la misma población, y con los mismos criterios de inclusión/exclusión utilizados en nuestro estudio.

7 CONCLUSIONES



- En el modelo logístico de neuropatía global fueron significativos el Neuropad®, nivel de estudios, evolución de diabetes ≥ 31 años, la frecuencia de caminar y las preguntas ¿tiene dolor o sensaciones desagradables cuando se toca los pies? ¿Cuándo tiene muchas ganas de orinar es incapaz de retenerlo y tiene pérdidas de orina?. El modelo presenta una capacidad explicativa del 63,4% y una capacidad predictiva con área bajo curva ROC del 0,907 (IC95% 0,853-0,961).
- En el modelo de afectación sensitiva se encontró significativo el nivel de estudios y las preguntas ¿ha tenido alguna herida en el pie y se ha dado cuenta al ver manchados los calcetines?, ¿en los últimos tres meses ha sentido alguna vez en los pies o piernas como si tuviera agujas?. El modelo explicativa el 67,8% de los pacientes con neuropatía sensitiva, con una predicción del área bajo curva ROC de 0,957 (0,911-1,000).
- En el modelo de afectación motora se observó significativo el nivel de hemoglobina glicosilada, colesterol total, tabaco y tipo de convivencia, así como la pregunta ¿tiene dolor o sensaciones desagradables cuando se toca los pies?. Presenta una capacidad explicativa del 61,71% y predice con un área bajo curva ROC de 0,912 (0,857-0,967).
- El modelo de neuropatía cardiovascular determinó significativas las preguntas ¿se ha quemado los pies por no haber notado la temperatura? Y ¿se mareo cuando se incorpora o se levanta de la cama?, siendo el resto de variables no significativas. Y es capaz de explicar el 41.53% de los pacientes con NCV y predecir ésta con un área bajo curva de 0,893 (0,806-0,980).
- Un 46,9% de la muestra estudiada presentaba algún tipo de afectación (sensitiva, motora o cardiovascular) y el 13,3% tenía al menos dos de ellas. Solo en el 2% de la muestra se detectó la presencia las tres alteraciones (sensitiva, motora y cardiovascular). La prevalencia de la afectación periférica sensitiva fue del 19,1%, la de afectación motora fue del 37,9% y solo el 11.3% presentaron afectación cardiovascular.
- Los pacientes de nuestro estudio que presentaban *alteración sensitiva* eran más conscientes de la importancia de realizar revisiones podológicas que aquellos que no tenían alteración, sin embargo, el cuidado diario de sus pies seguía siendo deficiente. Las características del calzado de los pacientes con afectación sensitivomotora también fueron inadecuadas, encontrando que un 30% utilizaba calzado de puntera fina o abierta con modos de sujeción inapropiados o inexistentes.

- Se ha creado una herramienta clínica para realizar cribado neuropático en pacientes diabéticos. Se llama Neuropred® y se encuentra en formato app. Es una herramienta sencilla de manejar que puede ser utilizada de forma rutinaria en consulta para conocer el riesgo de neuropatía periférica sensitivomotora y cardiovascular.



8 BIBLIOGRAFÍA



(1) Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Med* 1998;15(7):539-553.

(2) Qiao Q. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003;26(1):61-69.

(3) Federación Internacional de Diabetes. La carga mundial. In: Federación Internacional de diabetes, editor. Atlas de la diabetes de la FID. 6ª ed.: Federación Internacional de Diabetes; 2013. p. 29.

(4) Ryan EA, Imes S, Liu D, McManus R, Finegood DT, Polonsky KS, et al. Defects in insulin secretion and action in women with a history of gestational diabetes. *Diabetes* 1995;44(5):506-512.

(5) Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *New Engl J Med* 2001;345(11):790-797.

(6) Qin L, Knol MJ, Corpeleijn E, Stolk RP. Does physical activity modify the risk of obesity for type 2 diabetes: A review of epidemiological data. *Eur J Epidemiol* 2010;25(1):5-12.

(7) International Diabetes Federation. Foot care. Global Guideline for Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation ed.; 2012. p. 92-97.

(8) Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55(1):88-93.

(9) Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, Van Dam RM. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Care* 2007;30(3):744-752.

(10) Healy GN, Wijndaele K, Dunstan DW, Shaw JE, Salmon J, Zimmet PZ, et al. Objectively measured sedentary time, physical activity, and metabolic risk the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). *Diabetes Care* 2008;31(2):369-371.

(11) Van Dam RM, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care* 2002;25(3):417-424.

(12) Van Dam RM, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men. *Ann Intern Med* 2002;136(3):201-209.

(13) Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2007;298(22):2654-2664.

(14) Rao X, Montresor-Lopez J, Puett R, Rajagopalan S, Brook RD. Ambient air pollution: An emerging risk factor for diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rep* 2015;15(6):1-11.

(15) Longnecker MP, Daniels JL. Environmental contaminants as etiologic factors for diabetes. *Environ Health Perspect* 2001;109(SUPPL. 6):871-876.

(16) Hathout EH, Beeson WL, Ischander M, Rao R, Mace JW. Air pollution and type 1 diabetes in children. *Pediatr Diabetes* 2006;7(2):81-87.

(17) Wang Y, Ji J, Liu Y-, Deng X, He Q-. Passive Smoking and Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS ONE* 2013;8(7).

(18) Targher G. ¿Cómo influye el tabaco sobre la sensibilidad a la insulina? *Diabetes Voice* 2005(50):23-25.

(19) Sumiyoshi T, Roy A, Anil AE, Jayathilake K, Ertugrul A, Meltzer HY. A comparison of incidence of diabetes mellitus between atypical antipsychotic drugs: A survey of clozapine, risperidone, olanzapine, and quetiapine [3]. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(3):345-348.

(20) Kahn R. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20(7):1183-1197.

(21) Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010;33(SUPPL. 1):S11-S61.

(22) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:S8-S16.

(23) IDF Diabetes Atlas. 7^o ed.:International Diabetes Federation; 2015. p. 51.

(24) Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther* 2008;88(11):1254-1264.

(25) Selph S, Dana T, Blazina I, Bougatsos C, Patel H, Chou R. Screening for type 2 diabetes mellitus: A systematic review for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2015;162(11):765-776.

(26) Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolution of prevalence of type 2 diabetes in adult Spanish population. *Med Clin* 2007;129(9):352-355.

(27) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud. Actualización. Madrid; 2012.

(28) Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Estudio Valencia: Investigación de la prevalencia de diabetes mellitus y síndrome metabólico. Plan de Diabetes de la Comunitat Valenciana 2006-2010. 1^o ed. Comunidad Valenciana; 2010.

(29) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-986.

(30) Turner R, Holman R, Stratton I, Cull C, Frighi V, Manley S, et al. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317(7160):703-713.

(31) Vila L, Viguera J, Alemán R. Diabetic retinopathy and blindness in Spain: Epidemiology and prevention. *Endocrinología y Nutrición* 2008;55(10):459-475.

(32) Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol* 1989;107(2):244-249.

(33) American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care* 2016;39:S72-S80.

(34) Gross JL, De Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: Diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005;28(1):164-176.

(35) Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006;55(6):1832-1839.

(36) Dyck PJ, Karnes JL, O' Brien PC, Litchy WJ, Low PA, Melton LJ. The rochester diabetic neuropathy study: Reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology* 1992;42(6):1164-1170.

(37) 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):956-962.

(38) Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: A call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation* 2006;113(25):2943-2946.

(39) Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New Engl J Med* 1998;339(4):229-234.

(40) Lorenzo C, Aung K, Stern MP, Haffner SM. Pulse pressure, prehypertension, and mortality: The san antonio heart study. *Am J Hypertens* 2009;22(11):1219-1226.

(41) Morrish NJ, Wang S-, Stevens LK, Fuller JH, Keen H, Lee ET, et al. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia* 2001;44(SUPPL. 2):S14-S21.

(42) Esmatjes E, Vidal J. Cardiac repercussion in diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol* 1998;51(8):661-670.

(43) Liebl A, Khunti K, Orozco-Beltran D, Yale J-. Health economic evaluation of type 2 diabetes mellitus: A clinical practice focused review. *Clin Med Insights: Endocrinol Diabetes* 2015;8:13-19.

(44) Li S-, Li Y, Zhou F-, Pu T-, Hou Q-, Baskota A, et al. Association between costs and complication of diabetes mellitus patients in department of endocrinology and metabolism of West China Hospital in 2011. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine* 2013;13(10):1180-1184.

(45) Cavanagh P, Attinger C, Abbas Z, Bal A, Rojas N, Xu Z-. Cost of treating diabetic foot ulcers in five different countries. *Diabetes Metab Res* 2012;28(SUPPL. 1):107-111.

(46) Gervas J. Diabetes: Cost, process and results in Spain. Quality with amputations. *Atencion Primaria* 2011;43(4):174-175.

(47) Vicente-Herrero MT, Terradillos García MJ, Capdevila García LM, Ramírez Iñiguez de la Torre, M.V., López-González ÁA. Costs of temporary disability in Spain related to diabetes mellitus and its complications. *Endocrinología y Nutrición* 2013;60(8):447-455.

(48) Nason GJ, Strapp H, Kiernan C, Moore K, Gibney J, Feeley TM, et al. The cost utility of a multi-disciplinary foot protection clinic (MDFPC) in an Irish hospital setting. *Ir J Med Sci* 2013;182(1):41-45.

(49) Schaper N, Bakker K. The International Consensus on the Diabetic Foot. In: Andrew J. M. Boulton, Peter R. Cavanagh, Gerry Rayman, editor. *The Foot in Diabetes*. 4th ed.: John Wiley & Sons, Ltd; 2006. p. 386-397.

(50) Pesquera González C. Monofilamento de Semmes- Weinstein. *Diabetes práctica* 2010;1(1):7-13.

(51) Boulton AJM. Management of diabetic peripheral neuropathy. *Clinical Diabetes* 2005;23(1):9-15.

(52) Pradeepa R, Rema M, Vignesh J, Deepa M, Deepa R, Mohan V. Prevalence and risk factors for diabetic neuropathy in an urban south Indian population: The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-55). *Diabetic Med* 2008;25(4):407-412.

(53) Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: A study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia* 1998;41(11):1263-1269.

(54) Robinson LR, Stolov WC, Rubner DE, Wahl PW, Leonetti DL, Fujimoto WY. Height is an independent risk factor for neuropathy in diabetic men. *Diabetes Res Clin Pract* 1992;16(2):97-102.

(55) Lu B, Hu J, Wen J, Zhang Z, Zhou L, Li Y, et al. Determination of Peripheral Neuropathy Prevalence and Associated Factors in Chinese Subjects with Diabetes and Pre-Diabetes - Shanghai Diabetic neuropathy Epidemiology and Molecular Genetics Study (SH-DREAMS). *PLoS ONE* 2013;8(4).

(56) Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, Martin CL, Cleary PA, Albers JW, et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type1 diabetes: Results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabetic Med* 2012;29(7):937-944.

(57) Hall V, Thomsen R, Henriksen O, Lohse N. Diabetes in Sub Saharan Africa 1999-2011: Epidemiology and public health implications. A systematic review. *BMC Public Health* 2011;11.

(58) Nigatu T. Epidemiology, complications and management of diabetes in Ethiopia: A systematic review. *Journal of Diabetes* 2012;4(2):174-180.

(59) Rerkasem K. Sociocultural practices and epidemiology of diabetic foot problem: Lessons from a study in Chiang Mai University Hospital, Thailand. *International Journal of Lower Extremity Wounds* 2011;10(2):86-90.

(60) Mohan V, Vijayaprabha R, Rema M. Vascular complications in long-term South Indian NIDDM of over 25 years' duration. *Diabetes Res Clin Pract* 1996;31(1-3):133-140.

(61) Neil HAW, Thompson AV, John S, McCarthy ST, Mann JI. Diabetic autonomic neuropathy: The prevalence of impaired heart rate variability in a geographically defined population. *Diabetic Med* 1989;6(1):20-24.

(62) Ziegler D, Gries FA, Spüler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 1992;6(1):49-57.

(63) Xia P, Inoguchi T, Kern TS, Engerman RL, Oates PJ, King GL. Characterization of the mechanism for the chronic activation of diacylglycerol-protein kinase C pathway in diabetes and hypergalactosemia. *Diabetes* 1994;43(9):1122-1129.

(64) Ishii H, Koya D, King GL. Protein kinase C activation and its role in the development of vascular complications in diabetes mellitus. *J Mol Med* 1998;76(1):21-31.

(65) Joy SV, Scates AC, Bearely S, Dar M, Taulien CA, Goebel JA, et al. Ruboxistaurin, a protein kinase C β inhibitor, as an emerging treatment for diabetes microvascular complications. *Ann Pharmacother* 2005;39(10):1693-1699.

(66) Cameron NE, Cotter MA. Comparison of the effects of ascorbyl γ -linolenic acid and γ -linolenic acid in the correction of neurovascular deficits in diabetic rats. *Diabetologia* 1996;39(9):1047-1054.

(67) Johnson PC, Beggs JL. Pathology of the autonomic nerve innervating the vasa nervorum in diabetic neuropathy. *Diabetic Med* 1993;10(SUPPL. 2):56S-61S.

(68) Beggs J, Johnson PC, Olafsen A, Watkins CJ. Innervation of the vasa nervorum: Changes in human diabetics. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992;51(6):612-629.

(69) Canal N, Nemni R. Autoimmunity and diabetic neuropathy. *Clin Neurosci* 1997;4(6):371-373.

(70) Freeman R. Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: Differential diagnosis of diabetic neuropathy. *Current Diabetes Reports* 2009;9(6):423-431.

(71) 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. 1º ed. Vitoria: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008.

(72) Rivera San Martin G, Lázaro Martínez J. Diagnóstico de la neuropatía periférica en diabetes mellitus. In: Aragón Sanchez FJ., Lazaro Martínez JL., editors. Atlas de manejo práctico del pie diabético. 1º ed. Madrid; 2004. p. 41-50.

(73) Veves A, Backonja M, Malik RA. Painful diabetic neuropathy: Epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options. *Pain Medicine* 2008;9(6):660-674.

(74) Tanenmberg RJ., Donofrio PD. Problemas neuropáticos de los miembros inferiores en los pacientes diabéticos. In: Bowker JH., Pfeifer MA., editors. Levin and O`Neal's El pie diabético. 7ª ed. Barcelona: Elsevier Mosby; 2008. p. 33-74.

(75) Smith BH, Torrance N. Epidemiology of neuropathic pain and its impact on quality of life. *Curr Pain Headache Rep* 2012;16(3):191-198.

(76) Pfeifer MA, Ross DR, Schrage JP, Gelber DA, Schumer MP, Crain GM, et al. A highly successful and novel model for treatment of chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 1993;16(8):1103-1115.

(77) Britland ST, Young RJ, Sharma AK, Clarke BF. Association of painful and painless diabetic polyneuropathy with different patterns of nerve fiber degeneration and regeneration. *Diabetes* 1990;39(8):898-908.

(78) Suzuki E, Kashiwagi A, Hidaka H, Maegawa H, Nishio Y, Kojima H, et al. 1H- and 31P-magnetic resonance spectroscopy and imaging as a new diagnostic tool to evaluate neuropathic foot ulcers in Type II diabetic patients. *Diabetologia* 2000;43(2):165-172.

(79) Bus SA, Yang QX, Wang JH, Smith MB, Wunderlich R, Cavanagh PR. Intrinsic muscle atrophy and toe deformity in the diabetic neuropathic foot: a magnetic resonance imaging study. *Diabetes Care* 2002;25(8):1444-1450.

(80) Tinley P, Taranto M. Clinical and dynamic range-of-motion techniques in subjects with and without diabetes mellitus. *J Am Podiatr Med Assoc* 2002;92(3):136-142.

(81) Delbridge L, Perry P, Marr S, Arnold N, Yue DK, Turtle JR, et al. Limited joint mobility in the diabetic foot: Relationship to neuropathic ulceration. *Diabetic Med* 1988;5(4):333-337.

(82) Nubé VL, Molyneaux L, Yue DK. Biomechanical risk factors associated with neuropathic ulceration of the hallux in people with diabetes mellitus. *J Am Podiatr Med Assoc* 2006;96(3):189-197.

(83) Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26(5):1553-1579.

(84) Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, et al. Blood pressure response to standing in the diagnosis of autonomic neuropathy: The EURODIAB IDDM Complications Study. *Arch Physiol Biochem* 2001;109(3 SPEC ISS.):215-222.

(85) Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003;26(6):1895-1901.

(86) Kempler P, Amarenco G, Freeman R, Frontoni S, Horowitz M, Stevens M, et al. Management strategies for gastrointestinal, erectile, bladder, and sudomotor dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res* 2011;27(7):665-677.

(87) Quan C, Talley NJ, Cross S, Jones M, Hammer J, Giles N, et al. Development and validation of the diabetes bowel symptom questionnaire. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2003;17(9):1179-1187.

(88) Espuña Ponsa M, Rebollo Álvarez P, Puig Clota M. Validation of the Spanish version of the International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form. A questionnaire for assessing the urinary incontinence. *Med Clin* 2004;122(8):288-292.

(89) Van Den Eeden SK, Sarma AV, Rutledge BN, Cleary PA, Kusek JW, Nyberg LM, et al. Effect of intensive glycemic control and diabetes complications on lower urinary tract symptoms in men with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(4):664-670.

(90) Boulton AJM, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment. *Endocr Pract* 2008;14(5):576-583.

(91) Grandinetti A, Chow DC, Sletten DM, Oyama JK, Theriault AG, Schatz IJ, et al. Impaired glucose tolerance is associated with postganglionic sudomotor impairment. *Clinical Autonomic Research* 2007;17(4):231-233.

(92) Quattrini C, Jeziorska M, Tavakoli M, Begum P, Boulton AJM, Malik RA. The Neuropad test: A visual indicator test for human diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2008;51(6):1046-1050.

(93) Papanas N, Papatheodorou K, Christakidis D, Papazoglou D, Giassakis G, Piperidou H, et al. Evaluation of a new indicator test for sudomotor function (neuropad®) in the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 2005;113(4):195-198.

(94) Verdú J., Marinello J., Armans E., Carreño P., March J.R., Soldevilla J. Conferencia Nacional de Consenso sobre úlceras de la extremidad inferior. Documento de Consenso C.O.N.U.E.I. : EdikaMed; 2009.

(95) Feng Y, Schlösser FJ, Sumpio BE. The Semmes Weinstein monofilament examination is a significant predictor of the risk of foot ulceration and amputation in patients with diabetes mellitus. *Journal of Vascular Surgery* 2011;53(1):220-226.e5.

(96) Meijer J-G, Smit AJ, Lefrandt JD, Van Der Hoeven JH, Hoogenberg K, Links TP. Back to basics in diagnosing diabetic polyneuropathy with the tuning fork! *Diabetes Care* 2005;28(9):2201-2205.

(97) Holewski JJ, Stess RM, Graf PM, Grunfeld C. Aesthesiometry: Quantification of cutaneous pressure sensation in diabetic peripheral neuropathy. *Journal of Rehabilitation Research and Development* 1988;25(2):1-10.

(98) Mueller MJ. Identifying patients with diabetes mellitus who are at risk for lower-extremity complications: Use of semmes-weinstein monofilaments. *Phys Ther* 1996;76(1):68-71.

(99) Birke JA, Sims DS. Plantar sensory threshold in the ulcerative foot. *Lepr Rev* 1986;57(3):261-267.

(100) Sosenko JM, Kato M, Soto R, Bild DE. Comparison of quantitative sensory-threshold measures for their association with foot ulceration in diabetic patients. *Diabetes Care* 1990;13(10):1057-1061.

(101) Lavery LA, Lavery DE, Lavery DC, LaFontaine J, Bharara M, Najafi B. Accuracy and durability of Semmes-Weinstein monofilaments: What is the useful service life? *Diabetes Res Clin Pract* 2012;97(3):399-404.

(102) Rheeder P, van Wyk JT, Hokken JWE, Hueting HM. Monofilament assessment of neuropathy in a community diabetes clinic. *South African Medical Journal* 2002;92(9):715-719.

(103) Betancor Delgado A, Lasso Quintero J. Use of a monofilament for the prevention of diabetic foot. *Revista de enfermería (Barcelona, Spain)* 2010;33(2):65-66.

(104) 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.

(105) 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):103-107.

(106) Modawal A, Fley J, Shukla R, Rudawsky D, Welge J, Yang J. Use of Monofilament in the Detection of Foot Lesions in Older Adults. *Journal of Foot and Ankle Surgery* 2006;45(2):76-81.

(107) Smieja M, Hunt DL, Edelman D, Etchells E, Cornuz J, Simel DL. Clinical examination for the detection of protective sensation in the feet of diabetic patients. *Journal of General Internal Medicine* 1999;14(7):418-424.

(108) Boyko EJ, Ahroni JH, Cohen V, Nelson KM, Heagerty PJ. Prediction of diabetic foot ulcer occurrence using commonly available clinical information: The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 2006;29(6):1202-1207.

(109) Tan LS. The clinical use of the 10g monofilament and its limitations: A review. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;90(1):1-7.

(110) Miranda-Palma B, Sosenko JM, Bowker JH, Mizel MS, Boulton AJM. A comparison of the monofilament with other testing modalities for foot ulcer susceptibility. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;70(1):8-12.

(111) Feng Y, Schlösser FJ, Sumpio BE. The Semmes Weinstein monofilament examination as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy. *Journal of Vascular Surgery* 2009;50(3):675-682.e1.

(112) Bakker K, Apelqvist J, Schaper N. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(Suppl 1):225-231.

(113) Boulton AJM, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment. *Diabetes Care* 2008;31(8):1679-1685.

- (114) Serrano Martin R. Guía de bolsillo REDGEDAPS en diabetes. Madrid: Equalmás 5; 2010.
- (115) Forouzandeh F, Ahari AA, Abolhasani F, Larijani B. Comparison of different screening tests for detecting diabetic foot neuropathy. *Acta Neurol Scand* 2005;112(6):409-413.
- (116) Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *J Am Med Assoc* 2005;293(2):217-228.
- (117) Armstrong DG, Lavery LA, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Choosing a practical screening instrument to identify patients at risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med* 1998;158(3):289-292.
- (118) McGill M, Molyneaux L, Spencer R, Heng LF, Yue DK. Possible sources of discrepancies in the use of the Semmes-Weinstein monofilament: Impact on prevalence of insensate foot and workload requirements. *Diabetes Care* 1999;22(4):598-602.
- (119) Gin H, Rigalleau V, Baillet L, Rabemanantsoa C. Comparison between monofilament, tuning fork and vibration perception tests for screening patients at risk of foot complication. *Diabetes and Metabolism* 2002;28(6 I):457-461.
- (120) NICE. Clinical Guideline 10. Type 2 diabetes. Prevention and management of foot problems. London: National Institute for clinical Excellence; 2004.
- (121) Olaleye D, Perkins BA, Bril V. Evaluation of three screening tests and a risk assessment model for diagnosing peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;54(2):115-128.
- (122) Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening test for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 2001;24(2):250-256.
- (123) Takahara M, Fujiwara Y, Sakamoto F, Katakami N, Matsuoka T-, Kaneto H, et al. Assessment of vibratory sensation with a tuning fork at different sites in Japanese patients with diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation* 2013.
- (124) O'Brien T, Karem J. Relative sensory sparing in the diabetic foot implied through vibration testing. *Diabetic Foot and Ankle* 2013;4.
- (125) Oyer DS, Saxon D, Shah A. Quantitative assessment of diabetic peripheral neuropathy with use of the clanging tuning fork test. *Endocrine Practice* 2007;13(1):5-10.
- (126) Anglada Barceló J. Pie neuroisquémico. In: Viadé J., Royo J., editors. *Pie diabético. Guía para la práctica clínica*. 2ª ed. Madrid: Panamericana; 2013. p. 35-59.
- (127) Soyupek F, Ceceli E, Suslu FE, Yorgancioglu R. Neurologic and radiologic abnormalities of the foot in diabetic patients. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation* 2007;20(2-3):55-60.

(128) Guiotto A, Sawacha Z, Guarneri G, Cristoferi G, Avogaro A, Cobelli C. The role of foot morphology on foot function in diabetic subjects with or without neuropathy. *Gait and Posture* 2013;37(4):603-610.

(129) Brody DM. Techniques in the evaluation and treatment of the injured runner. *Orthop Clin North Am* 1982;13(3):541-558.

(130) Mueller MJ, Host JV, Norton BJ. Navicular drop as a composite measure of excessive pronation. *J Am Podiatr Med Assoc* 1993;83(4):198-202.

(131) Redmond AC, Crosbie J, Ouvrier RA. Development and validation of a novel rating system for scoring standing foot posture: The Foot Posture Index. *Clin Biomech* 2006;21(1):89-98.

(132) Redmond AC, Crane YZ, Menz HB. Normative values for the Foot Posture Index. *Journal of Foot and Ankle Research* 2008;1(1).

(133) Cavanagh PR, Rodgers MM. The arch index: A useful measure from footprints. *J Biomech* 1987;20(5):547-551.

(134) Staheli LT, Chew DE, Corbett M. The longitudinal arch. A survey of eight hundred and eighty-two feet in normal children and adults. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A* 1987;69(3):426-428.

(135) Hernandez Corbo R. *Morfología funcional deportiva*. Mexico DF: Paidotribo; 1989.

(136) Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985;8(5):491-498.

(137) Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Monastiriotes C, Christakidis D, Maltezos E. A comparison of the new indicator test for sudomotor function (Neuropad®) with the vibration perception threshold and the clinical examination in the diagnosis of peripheral neuropathy in subjects with type 2 diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 2008;116(2):135-138.

(138) Papanas N, Boulton AJM, Malik RA, Manes C, Schnell O, Spallone V, et al. A simple new non-invasive sweat indicator test for the diagnosis of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2013;30(5):525-534.

(139) Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Christakidis D, Monastiriotes C, Maltezos E. Reproducibility of the new indicator test for sudomotor function (Neuropad®) in patients with type 2 diabetes mellitus: Short communication. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 2005;113(10):577-581.

(140) Kamenov ZA, Christov VG, Yankova TM. Erectile dysfunction in diabetic men is linked more to microangiopathic complications and neuropathy than to macroangiopathic disturbances. *Journal of Men's Health and Gender* 2007;4(1):64-73.

(141) Sanz-Corbalán I, Lázaro-Martínez JL, García-Morales E, Aragón-Sánchez J, Carabantes-Alarcón D, García-Álvarez Y. Relationship of limited joint mobility and foot

deformities with neurological examination in patients with diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013;121(4):239-243.

(142) Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Kotsiou S, Maltezos E. Association between foot temperature and sudomotor dysfunction in type 2 diabetes. *Journal of diabetes science and technology* 2010;4(4):803-807.

(143) Meijer J-G, Bosma E, Lefrandt JD, Links TP, Smit AJ, Stewart RE, et al. Clinical diagnosis of diabetic polyneuropathy with the diabetic neuropathy symptom and diabetic neuropathy examination scores. *Diabetes Care* 2003;26(3):697-701.

(144) De Los Angeles Lazo M, Bernabé-Ortiz A, Pinto ME, Ticse R, Malaga G, Sacksteder K, et al. Diabetic peripheral neuropathy in ambulatory patients with type 2 diabetes in a general hospital in a middle income country: A cross-sectional study. *PLoS ONE* 2014;9(5).

(145) Bedi U, Mittal G. Efficacy of simple bed side methods in diagnosing peripheral neuropathy in diabetic patients in comparison with vibration perception threshold. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* 2012;3(4):1178-1184.

(146) Asad A, Hameed MA, Khan UA, Ahmed N, Butt M--A. Reliability of the neurological scores for assessment of sensorimotor neuropathy in type 2 diabetics. *Journal of the Pakistan Medical Association* 2010;60(3):166-170.

(147) Asad A, Hameed MA, Khan UA, Butt M--A, Ahmed N, Nadeem A. Comparison of nerve conduction studies with diabetic neuropathy symptom score and diabetic neuropathy examination score in type-2 diabetics for detection of Sensorimotor Polyneuropathy. *Journal of the Pakistan Medical Association* 2009;59(9):594-598.

(148) An JY, Park MS, Kim JS, Shon YM, Lee SJ, Kim YI, et al. Comparison of diabetic neuropathy symptom score and medial plantar sensory nerve conduction studies in diabetic patients showing normal routine nerve conduction studies. *Internal Medicine* 2008;47(15):1395-1398.

(149) Meijer JWG, Smit AJ, Sonderen EV, Groothoff JW, Eisma WH, Links TP. Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: The diabetic neuropathy symptom score. *Diabetic Med* 2002;19(11):962-965.

(150) Meijer J-G, Van Sonderen E, Blaauwwekel EE, Smit AJ, Groothoff JW, Eisma WH, et al. Diabetic neuropathy examination: A hierarchical scoring system to diagnose distal polyneuropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(6):750-753.

(151) Phulpoto JA, Gurbakhshani KM, Shaikh A. Role of bedside methods in evaluation of diabetic peripheral neuropathy. *Rawal Medical Journal* 2012;37(2):137-141.

(152) Peric Z, Cvetkovic B, Stojanovic I, Manic G. Correlation between neuropathy score and electroneurographic parameters values in patients with painful diabetic polyneuropathy before and after the low intensity laser therapy. *HealthMED* 2011;5(4):711-718.

(153) Jayaprakash P, Bhansali A, Bhansali S, Dutta P, Anantharaman R, Shanmugasundar G, et al. Validation of bedside methods in evaluation of diabetic peripheral neuropathy. *Indian J Med Res* 2011;133(6):645-649.

(154) Ghanavati T, Shaterzadeh Yazdi MJ, Goharpey S, Arastoo AA. Functional balance in Diabetic neuropathy. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2009;11(1).

(155) Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004;27(6):1458-1486.

(156) Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF, Williams DRR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993;36(2):150-154.

(157) Weintrob N, Amitay I, Lilos P, Shalitin S, Lazar L, Josefsberg Z. Bedside neuropathy disability score compared to quantitative sensory testing for measurement of diabetic neuropathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2007;21(1):13-19.

(158) Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: Incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabetic Med* 2002;19(5):377-384.

(159) Dyck PJ. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: Assessed in diabetics. *Muscle and Nerve* 1988;11(1):21-32.

(160) Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, Pineda A, Low PA, Windebank AJ, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 1986;314(8):461-465.

(161) Bastyr III EJ, Price KL, Bril V. Development and validity testing of the neuropathy total symptom score-6: Questionnaire for the study of sensory symptoms of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Ther* 2005;27(8):1278-1294.

(162) Boyd A, Casselini C, Vinik E, Vinik A. Quality of life and objective measures of diabetic neuropathy in a prospective placebo-controlled trial of ruboxistaurin and topiramate. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2011;5(3):714-722.

(163) Brooks B, Delaney-Robinson C, Molyneaux L, Yue DK. Endothelial and neural regulation of skin microvascular blood flow in patients with diabetic peripheral neuropathy: effect of treatment with the isoform-specific protein kinase C β inhibitor, ruboxistaurin. *J Diabetes Complications* 2008;22(2):88-95.

(164) Casellini CM, Barlow PM, Rice AL, Casey M, Simmons K, Pittenger G, et al. A 6-month, randomized, double-masked, placebo-controlled study evaluating the effects of the protein kinase C- β inhibitor ruboxistaurin on skin microvascular blood flow and other measures of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2007;30(4):896-902.

(165) Chen S, Lansdown AJ, Moat SJ, Ellis R, Goringe A, Dunstan FDJ, et al. An observational study of the effect of metformin on B12 status and peripheral neuropathy. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease* 2012;12(4):189-193.

(166) Koo BK, Ohn JH, Kwak S-, Moon MK. Assessment of diabetic polyneuropathy and autonomic neuropathy using current perception threshold in Korean patients with diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolism Journal* 2014;38(4):285-293.

(167) Tesfaye S, Tandan R, Bastyr III EJ, Kles KA, Skljarevski V, Price KL. Factors that impact symptomatic diabetic peripheral neuropathy in placebo-administered patients from two 1-year clinical trials. *Diabetes Care* 2007;30(10):2626-2632.

(168) Vinik AI, Bril V, Kempler P, Litchy WJ, Tesfaye S, Price KL, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the protein kinase C β -inhibitor ruboxistaurin mesylate during a 1-year, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Clin Ther* 2005;27(8):1164-1180.

(169) Bril V, Perkins BA. Validation of the Toronto clinical scoring system for diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 2002;25(11):2048-2052.

(170) Bril V, Tomioka S, Buchanan RA, Perkins BA. Reliability and validity of the modified Toronto Clinical Neuropathy Score in diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabet Med* 2009;26(3):240-246.

(171) Satoh J, Kohara N, Hamada C. Assessment of the reliability of a Japanese version of the modified Toronto clinical neuropathy score in Japanese patients with diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Journal of the Japan Diabetes Society* 2013;56(12):932-937.

(172) Barnett C, Perkins BA, Ngo M, Todorov S, Leung R, Bril V. Sural-to-radial amplitude ratio in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Muscle and Nerve* 2012;45(1):126-127.

(173) Bril V, Buchanan RA. Long-term effects of ranirestat (AS-3201) on peripheral nerve function in patients with diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 2006;29(1):68-72.

(174) Bril V, Hirose T, Tomioka S, Buchanan R. Ranirestat for the management of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 2009;32(7):1256-1260.

(175) Dunnigan SK, Ebadi H, Breiner A, Katzberg HD, Barnett C, Perkins BA, et al. The characteristics of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in patients with and without diabetes - An observational study. *PLoS ONE* 2014;9(2).

(176) Dunnigan SK, Ebadi H, Breiner A, Katzberg HD, Lovblom LE, Perkins BA, et al. Comparison of diabetes patients with "demyelinating" diabetic sensorimotor polyneuropathy to those diagnosed with CIDP. *Brain and Behavior* 2013;3(6):656-663.

(177) Poliakov I, Toth C. The impact of pain in patients with polyneuropathy. *European Journal of Pain* 2011;15(10):1015-1022.

(178) Riazi S, Bril V, Perkins BA, Abbas S, Chan VWS, Ngo M, et al. Can ultrasound of the tibial nerve detect diabetic peripheral neuropathy?: A cross-sectional study. *Diabetes Care* 2012;35(12):2575-2579.

(179) Vas PRJ, Green AQ, Rayman G. Small fibre dysfunction, microvascular complications and glycaemic control in type 1 diabetes: A case-control study. *Diabetologia* 2012;55(3):795-800.

(180) Zinman LH, Ngo M, Ng ET, Nwe KT, Gogov S, Bril V. Low-Intensity Laser Therapy for Painful Symptoms of Diabetic Sensorimotor Polyneuropathy: A controlled trial. *Diabetes Care* 2004;27(4):921-924.

(181) Zilliox LA, Ruby SK, Singh S, Zhan M, Russell JW. Clinical neuropathy scales in neuropathy associated with impaired glucose tolerance. *J Diabetes Complications* 2015;29(3):372-377.

(182) Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114(1-2):29-36.

(183) Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Greco C, Cacciotti L, Marfia GA. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabetic Med* 2012;29(5):578-585.

(184) Perez C, Galvez R, Huelbes S, Insausti J, Bouhassira D, Diaz S, et al. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health and Quality of Life Outcomes* 2007;5.

(185) Miralles-García JM, de Pablos-Velasco P, Cabrerizo L, Pérez M, López-Gómez V. Prevalence of distal diabetic polyneuropathy using quantitative sensory methods in a population with diabetes of more than 10 years' disease duration. *Endocrinología y Nutrición* 2010;57(9):414-420.

(186) Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, Weiss S, Matthys K, Raemen H, et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes and Metabolism* 2009;35(3):206-213.

(187) Moghtaderi A, Bakhshipour A, Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108(5):477-481.

(188) Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;17(11):1281-1289.

(189) Zilliox L, Peltier AC, Wren PA, Anderson A, Smith AG, Singleton JR, et al. Assessing autonomic dysfunction in early diabetic neuropathy: The Survey of Autonomic Symptoms. *Neurology* 2011;76(12):1099-1105.

(190) Jost WH, Papanas N, Rizos A, Russell JW, Ziegler D. Cross-cultural adaptation of the survey of Autonomic Symptoms (SAS). *Diabetologie und Stoffwechsel* 2012;7(1):30-32.

(191) Kim SH, Lee KA, Jin HY, Baek HS, Park TS. Relationship between the Korean version survey of the autonomic symptoms score and cardiac autonomic neuropathy parameters in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes and Metabolism Journal* 2014;38(5):349-355.

(192) Dyck PJ, Karnes J, O'Brien PC, Swanson CJ. Neuropathy symptom profile in health, motor neuron disease, diabetic neuropathy, and amyloidosis. *Neurology* 1986;36(10):1300-1308.

(193) Cornblath DR, Chaudhry V, Carter K, Lee D, Seysedadr M, Miernicki M, et al. Total neuropathy score: Validation and reliability study. *Neurology* 1999;53(8):1660-1664.

(194) Vasquez S, Guidon M, McHugh E, Lennon O, Grogan L, Breathnach OS. Chemotherapy induced peripheral neuropathy: The modified total neuropathy score in clinical practice. *Ir J Med Sci* 2014;183(1):53-58.

(195) Zaroulis CK, Chairopoulos K, Sachanas SP, Maltezas D, Tzenou T, Pessach I, et al. Assessment of bortezomib induced peripheral neuropathy in multiple myeloma by the reduced Total Neuropathy Score. *Leukemia and Lymphoma* 2014;55(10):2277-2283.

(196) Brill V. NIS-LL: The primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy. *Eur Neurol* 1999;41(SUPPL. 1):8-13.

(197) Dyck PJ, Karnes JL, Daube J, O'Brien P, Service FJ. Clinical and neuropathological criteria for the diagnosis and staging of diabetic polyneuropathy. *Brain* 1985;108(4):861-880.

(198) Alonso-Fernández M, Mediavilla-Bravo JJ, López-Simarro F, Comas-Samper JM, Carramiñana-Barrera F, Mancera-Romero J, et al. Evaluation of diabetic foot screening in primary care. *Endocrinología y Nutrición* 2014;61(6):311-317.

(199) Herman WH, Kennedy L. Underdiagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(6):1480-1481.

(200) Ferreira AC, MacEdo FYB. A review of simple, non-invasive means of assessing peripheral arterial disease and implications for medical management. *Ann Med* 2010;42(2):139-150.

(201) García Vallejo O. Utilidad del índice tobillo-brazo para el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica. *Clin Invest Arterioscl* 2011;23(1):29.

(202) Kabul HK, Aydogdu A, Tasci I. Calculation methods of ankle brachial index and correct diagnosis of peripheral arterial disease. *J Atheroscler Thromb* 2012;19(7):691-692.

(203) Novo-García C, Ciria-Uriel J, Novo-García E, Niño-de Mateo M. Determination of ankle-brachial index using a portable doppler and a blood pressure measuring device in diabetic patients. *Enfermería Clínica* 2012;22(4):198-204.

(204) Tendera Myc. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de las enfermedades arteriales periféricas. *Rev Esp Cardiol* 2012;65(2):172.

(205) Booth J, Young MJ. Differences in the performance of commercially available 10-g monofilaments. *Diabetes Care* 2000;23(7):984-988.

(206) Gerr FE, Letz R. Reliability of a widely used test of peripheral cutaneous vibration sensitivity and a comparison of two testing protocols. *Br J Ind Med* 1988;45(9):635-639.

(207) Armstrong DG. The 10-g monofilament: The diagnostic divining rod for the diabetic foot? *Diabetes Care* 2000;23(7):887.

(208) Garrow AP, Papageorgiou A, Silman AJ, Thomas E, Jayson MIV, Macfarlane GJ. The grading of hallux valgus: The Manchester scale. *J Am Podiatr Med Assoc* 2001;91(2):74-78.

(209) Menz HB, Tiedemann A, Kwan MM, Latt MD, Sherrington C, Lord SR. Reliability of clinical tests of foot and ankle characteristics in older people. *J Am Podiatr Med Assoc* 2003;93(5):380-387.

(210) Menz HB, Munteanu SE. Radiographic validation of the Manchester scale for the classification of hallux valgus deformity. *Rheumatology* 2005;44(8):1061-1066.

(211) Keenan A-, Redmond AC, Horton M, Conaghan PG, Tennant A. The Foot Posture Index: Rasch Analysis of a Novel, Foot-Specific Outcome Measure. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88(1):88-93.

(212) Cornwall MW, McPoil TG, Lebec M, Vicenzino B, Wilson J. Reliability of the modified foot posture index. *J Am Podiatr Med Assoc* 2008;98(1):7-13.

(213) Forriol F, Pascual J. Footprint analysis between three and seventeen years of age. *Foot and Ankle* 1990;11(2):101-104.

(214) Jaworski JM. Selected morphological features of overweighted children's foot as overload adaptation indices. *Folia Morphol* 1996;55(4):290-292.

(215) PITTARD E. Not Available. *Revue médicale de la Suisse romande* 1949;69(12):908-915.

(216) Adler GK, Bonyhay I, Failing H, Waring E, Dotson S, Freeman R. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function implications for rigorous glycemic control. *Diabetes* 2009;58(2):360-366.

(217) Langer A, Freeman MR, Josse RG, Steiner G, Armstrong PW. Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1991;67(13):1073-1078.

(218) Murray DP, O'Brien T, Mulrooney R, O'Sullivan DJ. Autonomic dysfunction and silent myocardial ischaemia on exercise testing in diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1990;7(7):580-584.

(219) Jalal S, Alai MS, Khan KA, Jan VM, Rather HA, Iqbal K, et al. Silent Myocardial Ischemia and Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetics. *Journal of Association of Physicians of India* 1999;47(8):767-769.

(220) Jermendy G, Dávidovits Z, Khoór S. Silent coronary artery disease in diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;17(10):1231-1232.

(221) Hume L, Oakley GD, Boulton AJM, Hardisty C, Ward JD. Asymptomatic myocardial ischemia in diabetes and its relationship to diabetic neuropathy: An exercise electrocardiography study in middle-aged diabetic men. *Diabetes Care* 1986;9(4):384-388.

(222) Zarich S, Waxman S, Freeman RT, Mittleman M, Hegarty P, Nesto RW. Effect of autonomic nervous system dysfunction on the circadian pattern of myocardial ischemia in diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(4):956-962.

(223) O'Brien IA, McFadden JP, Corrall RJM. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 1991;79(290):495-502.

(224) Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: Blood pressure measurement in humans - A statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on high blood pressure research. *Circulation* 2005;111(5):697-716.

(225) Schatz IJ, Bannister R, Freeman RL, Goetz CG, Jankovic J, Kaufmann HC, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1996;144(1-2):218-219.

(226) Esteve J MJ. Electrocardiograma. *Enfermería. Técnicas clínicas*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2002. p. 411.

(227) Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: A clinical perspective. *Diabetes Care* 2010;33(2):434-441.

(228) Tesfaye S. Neuropathy in diabetes. *Medicine* 2010;38(12):649-655.

(229) Albers JW, Kenny DJ, Brown M, Greene D, Cleary PA, Lachin JM, et al. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the diabetes control and complications trial. *Ann Neurol* 1995;38(6):869-880.

(230) Palmer AJ. Computer modeling of diabetes and its complications: A report on the fifth Mount Hood challenge meeting. *Value Health* 2013;16(4):670-685.

(231) Weinberg CR, Pfeifer MA. Development of a predictive model for symptomatic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 1986;35(8):873-880.

(232) Ge X, Pan S-, Zeng F, Tang Z-, Wang Y-. A simple Chinese risk score model for screening cardiovascular autonomic neuropathy. *PLoS ONE* 2014;9(3).

(233) Lagani V, Chiarugi F, Thomson S, Fursse J, Lakasing E, Jones RW, et al. Development and validation of risk assessment models for diabetes-related complications based on the DCCT/EDIC data. *J Diabetes Complications* 2015;29(4):479-487.

(234) Li C-, Zhi X-, Ma J, Cui Z, Zhu Z-, Zhang C, et al. Performance comparison between logistic regression, decision trees, and multilayer perceptron in predicting peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Chin Med J* 2012;125(5):851-857.

(235) Seligman HK, Schillinger D. Hunger and socioeconomic disparities in chronic disease. *New Engl J Med* 2010;363(1):6-9.

(236) Miralles-García JM, de Pablos-Velasco P, Cabrerizo L, Pérez M, López-Gómez V. Prevalence of distal diabetic polyneuropathy using quantitative sensory methods in a population with diabetes of more than 10 years' disease duration. *Endocrinol Nutr* 2010;57(9):414-420.

(237) Tres GS, Kurtz Lisboa HR, Syllos R, Canani LH, Gross JL. Prevalence and characteristics of diabetic polyneuropathy in Passo Fundo, South of Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(6):987-992.

(238) Kanade RV, Van Deursen RWM, Harding K, Price P. Walking performance in people with diabetic neuropathy: Benefits and threats. *Diabetologia* 2006;49(8):1747-1754.

(239) Menz HB, Lord SR, St George R, Fitzpatrick RC. Walking Stability and Sensorimotor Function in Older People with Diabetic Peripheral Neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85(2):245-252.

(240) Tentolouris N, Kokkinos A, Diakoumopoulou E, Eleftheriadou I, Alexiadou K. The association between Neuropad testing with peripheral neuropathy in diabetes: a meta-analysis. *Diabetologia* 2011;54:A1154.

(241) Kuate-Tegueu C, Temfack E, Ngankou S, Doumbe J, Djientcheu VP, Kengne AP. Prevalence and determinants of diabetic polyneuropathy in a sub-Saharan African referral hospital. *J Neurol Sci* 2015;355(1-2):108-112.

(242) Barbosa AP, Medina JL, Ramos EP, Barros HP. Prevalence and risk factors of clinical diabetic polyneuropathy in a portuguese primary health care population. *Diabetes Metab* 2001;27(4 I):496-502.

(243) Young MJ, Boulton AJM. Guidelines for identifying the at-risk foot. *PRACT DIABETES* 1991;8(3):103-105.

(244) King L. Foot care and the prevention of recurrent ulcers. *Management of Diabetic Foot Complications*; 2015. p. 179-189.

(245) Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: The diabetes and aging study. *Diabetes Care* 2011;34(6):1329-1336.

(246) Davis TME, Yeap BB, Davis WA, Bruce DG. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2008;51(4):562-566.

(247) Pei E, Li J, Lu C, Xu J, Tang T, Ye M, et al. Effects of lipids and lipoproteins on diabetic foot in people with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2014;28(4):559-564.

(248) Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC, et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373(9677):1780-1788.

(249) Katsiki N, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. The role of statins in the treatment of type 2 diabetes mellitus: An update. *Curr Pharm Des* 2014;20(22):3665-3674.

(250) Gaspar L, Kruzliak P, Komornikova A, Celecova Z, Krahulec B, Balaz D, et al. Orthostatic hypotension in diabetic patients - 10-year follow-up study. *J Diabetes Complications* 2016;30(1):67-71.

(251) Tang Z-, Liu J, Zeng F, Li Z, Yu X, Zhou L. Comparison of Prediction Model for Cardiovascular Autonomic Dysfunction Using Artificial Neural Network and Logistic Regression Analysis. *PLoS ONE* 2013;8(8).

(252) Mendivil CO, Kattah W, Orduz A, Tique C, Cárdenas JL, Patiño JE. Neuropad for the detection of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2016;30(1):93-98.

(253) Formosa C, Gatt A, Chockalingam N. The importance of clinical biomechanical assessment of foot deformity and joint mobility in people living with type-2 diabetes within a primary care setting. *Prim Care Diabetes* 2013;7(1):45-50.

(254) Del Burgo Fernández JL, Ruiz Serrano AL, Maestre Moyano I, Cuenca De Yarto I, Sánchez García S, Ballesteros Taboada MG, et al. Prevalence of diabetic polyneuropathy in a rural population. Application of the Toronto Clinical Scoring System (TCSS). *Aten Prim* 2007;39(11):624-625.

(255) Lavery LA, Armstrong DG, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Practical criteria for screening patients at high risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med* 1998;158(2):157-162.

(256) Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Tredwell J, Boulton AJM. Predictive value of foot pressure assessment as part of a population based diabetes disease management program. *Diabetes Care* 2003;26(4):1069-1073.

(257) Adeniyi AF, Aiyegbusi OS, Ogwumike OO, Adejumo PO, Fasanmade AA. Habitual physical activity, peripheral neuropathy, foot deformities and lower limb function: Characterising prevalence and interlinks in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Metab Diabetes S Afr* 2015;20(2):48-54.

(258) Scherle Matamoros CE, Pérez Nellar J. Examen neurológico en ancianos. *Rev Cuba Med* 2000;39(2):88-95.

(259) Carel RS, Korczyn AD, Hochberg Y. Age and sex dependency of the Achilles tendon reflex. *Am J Med Sci* 1979;278(1):57-63.

(260) Van Schie CHM, Vermigli C, Carrington AL, Boulton A. Muscle weakness and foot deformities in diabetes: Relationship to neuropathy and foot ulceration in Caucasian diabetic men. *Diabetes Care* 2004;27(7):1668-1673.

(261) Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: Clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27(7):639-653.

(262) Gallardo Pérez U, Zangronis Ruano L, Chirino Carreño N, Mendoza Vélez L. Conocimientos y conductas de los pacientes con diabetes mellitus sobre el pie diabético. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2008;24(1):0-0.

(263) Alvarez-Calderon Iglesias O., Alonso Tajés F, López López D, Gomez Martin B, Sanchez Gómez R. Análisis del calzado en una población mayor de 60 años. *Revista Internacional de Ciencias Podológicas* 2008;2(1):19-26.

(264) Hingorani A., LaMuraglia GM., Henke P., Meissner MH., Loretz L., Zinszer KM., et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg* 2016;63((2 Suppl.):):3S-21S.



9 ANEXOS



9.1 3Anexo 1 Hoja de Información al paciente



HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JUAN DE
ALICANTE



HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE		
Título del estudio/proyecto: ELABORACION DE UN MODELO PREDICTIVO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES CON NEUROPATÍA DIABÉTICA		
Versión de la HIP:	Fecha de la versión:	CENTRO:

INTRODUCCIÓN: Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de San Juan y cumple con los requisitos legales y científicos propios de este tipo de investigaciones.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA: Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico y otros profesionales de la salud, ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO: El objetivo del estudio es desarrollar un modelo predictivo para la identificación de pacientes con neuropatía diabética mediante las respuestas obtenidas a través de un cuestionario y el resultado de la exploración física habitual que se realiza para el diagnóstico de neuropatía diabética.

La neuropatía diabética es el daño de los nervios del cuerpo, que ocurre debido a la presencia de niveles altos de azúcar en la sangre por la diabetes. Las lesiones en los nervios son causadas por una disminución del flujo sanguíneo y por los altos niveles de azúcar en la sangre, y tiene mayores posibilidades de desarrollarse si los niveles de glucosa (azúcar) no están bien controlados. Aproximadamente la mitad de los diabéticos desarrollarán daño neurológico. La mayoría de las veces, los síntomas no comienzan hasta los 10 a 20 años después del diagnóstico de diabetes. Se pueden afectar los nervios que ayudan a su cuerpo a controlar órganos vitales, como el corazón, la vejiga, el estómago y o el intestino (llamada neuropatía autónoma), o a los nervios que llegan a sus pies, deformándolos y haciéndolos insensibles.

Los síntomas con frecuencia se desarrollan lentamente durante algunos años. Dependiendo de los nervios que estén afectados, las persona con diabetes puede tener problemas para digerir alimentos, sentirse mareado al ponerse de pie, tener infecciones urinarias con frecuencia, dificultades para establecer relaciones sexuales, o úlceras en los pies debido a la falta de sensibilidad.



Con este estudio se pretende desarrollar un modelo predictivo que ayude al médico a conocer la presencia o no de neuropatía sensitiva, motora y/o autónoma en el paciente diabético. Para ello, el paciente contestará unas preguntas relacionadas con síntomas neuropáticos y se comparará el resultado obtenido en dichas preguntas con la exploración clínica realizada.

Se explorará la neuropatía sensitiva del pie con el monofilamento de Semmes Weinstein 5.07-10 gr, con tubos de ensayo con agua caliente y fría y con el diapasón graduado de Rydel Seifer. También se valorará la neuropatía motora, explorando las deformidades del pie y valorando el reflejo Aquileo y finalmente se valorará la neuropatía autónoma, cuantificando la sudoración y la tensión arterial en decúbito supino y en bipedestación.

Se estima que el número de sujetos necesarios para la elaboración de un modelo predictivo son 100.

No existe ningún riesgo derivado del estudio para el paciente.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO: El desarrollo de un modelo predictivo es de gran interés clínico, ya que ayudaría a su médico detectar si usted es un paciente de riesgo que requiere de una exploración clínica más exhaustiva o incluso de pruebas complementarias adicionales.

Además, en caso de detectar presencia de neuropatía, permitiría al profesional médico valorar la evolución de ésta.

DATOS DE CONTACTO DE URGENCIA PARA PROBLEMAS DEL ESTUDIO: En caso de que desee formular preguntas acerca del estudio o daños relacionados con el mismo, contactar con la profesora Esther Chicharro Luna, en el número de teléfono 965 91 9419 o al correo electrónico: ec.luna@umh.es

CONFIDENCIALIDAD: El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo los responsables del estudio o colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.



HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JUAN DE
ALICANTE



El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio, colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. El acceso a su historia clínica ha de ser sólo en lo relativo al estudio.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE: Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente obtenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si los investigadores del mismo lo consideran oportuno. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo por el que se ha decidido su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

MUCHAS GRACIAS POR SU COLABORACIÓN
El Equipo Investigador

9.2 Anexo 2 Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO AL PACIENTE

(Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente)

Fecha:

Título del estudio: "ELABORACIÓN DE UN MODELO PREDICTIVO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES CON NEUROPATÍA DIABÉTICA"

Yo
(Nombre y apellidos)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con

Comprendo que la participación del paciente es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Así, presto mi conformidad para que....., participe en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:
Nombre y apellidos:
Fecha:

Firma del investigador:
Nombre y apellidos:
Fecha:

9.3 Anexo 3 Aprobación Comité de Ética

GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT



AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT

DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - SANT JOAN D'ALACANT
HOSPITAL UNIVERSITARI SANT JOAN
C.E. STMA. FAZ Y ATENCIÓN PRIMARIA

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JUAN DE ALICANTE

D. DOMINGO OROZCO BELTRÁN, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario San Juan de Alicante,

CERTIFICA

Que este Comité, en su Reunión de fecha 30 de Abril de 2013, ha evaluado la propuesta del investigador principal **Dr. Domingo Orozco Beltrán**, Responsable de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario San Juan de Alicante, para que sea realizado el proyecto de investigación titulado "VALIDACIÓN CUESTIONARIO DE CRIBADO NEUROPÁTIA DIABÉTICA EN PACIENTES DIABÉTICOS (CCND)" Código de Comité: 13/305.

y que considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados los procedimientos para obtener el consentimiento informado.
- El tratamiento de la información del estudio se realizará conforme a la legislación vigente de protección y confidencialidad de los datos en relación a los métodos, riesgos y tratamiento de los mismos tal y como se contempla en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos.

y que este Comité da su aprobación a dicho estudio para que sea realizado por el **Dr. Domingo Orozco Beltrán**, Responsable de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario San Juan de Alicante

Lo que firmo en San Juan de Alicante, a 2 de Mayo de 2013

EL SECRETARIO DEL CEIC



Fdo.: Domingo Orozco Beltrán



CS-3/1 COD.001600

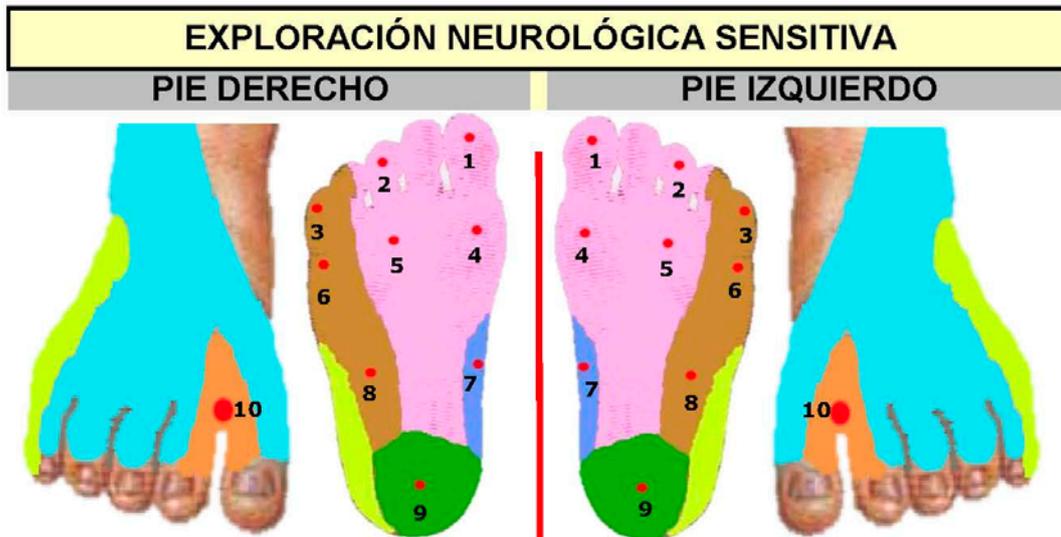
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - SANT JOAN D'ALACANT
Ctra. Nnal. 332 Alacant - Valencia s/n • 03550 Sant Joan d'Alacant • Tel. 96 593 87 00 - Fax 96 593 86 52.

9.4 Anexo 4 Formulario de recogida de datos

9.4.1 Anexo 4 Formulario recogida de datos 1

ID	FECHA:	NH:	SEXO:	H	M	EDAD: (dd/mm/aaaa)
NOMBRE:						
Peso	Altura	IMC	TIPO DIAB. <input type="checkbox"/> DM 1 <input type="checkbox"/> DM 2			
PROFESIÓN ANTERIOR			TTO <input type="checkbox"/> Dieta+ejercicio <input type="checkbox"/> ADO <input type="checkbox"/> Insulina <input type="checkbox"/> Análogos de GLP-1		Evol. DM (años)	
Nivel de estudios	Estado Civil		Valores			
<input type="checkbox"/> Sin estudios	<input type="checkbox"/> Soltero/a		Glucemia basal			
<input type="checkbox"/> Primarios	<input type="checkbox"/> Casado/a		Hemoglobina glicosilada (HbA1c)			
<input type="checkbox"/> Bachiller-Formación profesional	<input type="checkbox"/> Separado/a		Triglicéridos			
<input type="checkbox"/> Universitario	<input type="checkbox"/> Viudo/a		Colesterol total			
	<input type="checkbox"/> Otro		Colesterol HDL			
			Colesterol LDL			
			Creatinina			
			Índice microalbúmina/creatinina			
			Filtrado Glomerular			
Núcleo familiar	Amputación		ENFERMEDADES DE INTERÉS			
<input type="checkbox"/> Vive solo	Pie Derecho		SI NO			
<input type="checkbox"/> Vive con su pareja	Pie Izquierdo		Enfermedad coronaria			
<input type="checkbox"/> Vive con su hijo/a			Hipertensión			
<input type="checkbox"/> Residencia			Enfermedad cerebrovascular			
<input type="checkbox"/> Otro			Problemas cardiacos (valvulopatías, arritmias)			
			Dislipemia			
			Nefropatía Diálisis SI NO			
			Retinopatía			
			Cáncer			
			Depresión			
			Enfermedad pulmonar obstructiva (asma, enfisema, bronquitis)			
			Otras			
			1			
			2			
			3			
			4			
			5			
			6			
			7			
			8			
			9			
			10			
			FARMACOLOGÍA			
			DCHO IZDO			
			SI NO SI NO			
			Friedad			
			Palidez			
			Piel fina			
			Ausencia de vello			
			Engrosamiento ungüeal			
			Claudicación intermitente			
			VALORACIÓN ARTERIAL			
			Presente Ausente No Valor.			
			Pie derecho			
			Pie izquierdo			
			PALPACIÓN DE PULSOS			
			DERECHO IZQUIERDO			
			TAS BRAZO			
			TAS TOBILLO/ BRAZO (YAO)			
			TA Dedo			
			ITB			
			IDB			

9.4.2 Anexo 4 Formulario recogida de datos 2



Valoración dolor (Pinprick)			Valoración presión (5.07)			Valoración táctil (algodón)			Valoración térmica			Valoración dolor (Pinprick)			Valoración presión (5.07)			Valoración táctil (algodón)			Valoración térmica		
	SI	NO		SI	NO		SI	NO		SI	NO		SI	NO		SI	NO		SI	NO		SI	NO
	NOTA	NOTA		NOTA	NOTA		NOTA	NOTA		NOTA	NOTA		NOTA	NOTA		NOTA	NOTA		NOTA	NOTA		NOTA	NOTA
1			1			1			1			1			1			1			1		
2			2			2			2			2			2			2			2		
3			3			3			3			3			3			3			3		
4			4			4			4			4			4			4			4		
5			5			5			5			5			5			5			5		
6			6			6			6			6			6			6			6		
7			7			7			7			7			7			7			7		
8			8			8			8			8			8			8			8		
9			9			9			9			9			9			9			9		
10			10			10			10			10			10			10			10		
TOTAL No			TOTAL No			TOTAL No			TOTAL No			TOTAL No			TOTAL No			TOTAL No			TOTAL No		
Nota			Nota			Nota			Nota			Nota			Nota			Nota			Nota		

DIAPASÓN GRADUADO					DIAPASÓN GRADUADO				
Base 1º dedo	Cabeza 1º Meta	Cabeza 5º Meta	Maleolo Int.	Maleolo Ext.	Base 1º dedo	Cabeza 1º Meta	Cabeza 5º Meta	Maleolo Int.	Maleolo Ext.

9.4.3 Anexo 4 Formulario recogida de datos 3

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA AUTÓNOMA																	
PIE DERECHO						PIE IZQUIERDO											
NEUROPAD						NEUROPAD											
ROSA(OK)		AZUL		ROSA+AZUL		ROSA(OK)		AZUL		ROSA+AZUL							
Fisuras	SI		NO		Localización		Fisuras	SI		NO		Localización					
Sequedad anhidrosis	SI		NO		Localización		Sequedad anhidrosis	SI		NO		Localización					
OTROS SIGNOS CLÍNICOS						OTROS SIGNOS CLÍNICOS											
Charcot		Piel caliente		Eritema		Edema		Charcot		Piel caliente		Eritema		Edema			
SI		NO		SI		NO		SI		NO		SI		NO			
Dermatopatía						Dermatopatía											
		SI		NO		Localización				SI		NO		Localización			
D. Diabética								D. Diabética									
Necrobiosis								Necrobiosis									
T.A. Dcho				T.A. Izdo				Brazo dominan				Dcho				Izdo	
T.A. Sup.		1ª				F.C. Sup.		1ª				2ª					
		2ª						2ª									
T.A. Sup. Media						T.A. Sup. Media											
T.A. I Bipe		2min				F.C. Bipe		2min				3min					
		3min						3min									
ECG	BASAL		FC		Intervalo QTc												
	FC Respiración profunda																
	FC Bipedestación																

9.4.4 Anexo 4 Formulario recogida de datos 4

HÁBITOS HIGIÉNICOS		CALZADO	
LIMPIEZA Frecuencia <input type="checkbox"/> 2 Veces al día <input type="checkbox"/> 1 vez al día <input type="checkbox"/> Cada 2 días <input type="checkbox"/> Cada 3 días <input type="checkbox"/> Una vez a la semana <input type="checkbox"/> Cada 15 días <input type="checkbox"/> Otro <input type="text"/>	CIERRE <input type="checkbox"/> Velcro <input type="checkbox"/> Cordones <input type="checkbox"/> Hebilla <input type="checkbox"/> Elástico / Gomas <input type="checkbox"/> Cremallera <input type="checkbox"/> Sin cierre <input type="checkbox"/> otro <input type="text"/>	TALLA <input type="text"/>	ESTADO DEL CALZADO <input type="checkbox"/> SIN Deformación <input type="checkbox"/> CON Deformación <input type="checkbox"/> SIN Desgaste de suela <input type="checkbox"/> CON Desgaste de suela
		LIMPIEZA DEL PIE <input type="checkbox"/> En la ducha <input type="checkbox"/> En el bidé <input type="checkbox"/> Ducha + bidé	
CORTE DE UÑAS <input type="checkbox"/> Habitualmente en domicilio <input type="checkbox"/> Habitualmente en podólogo <input type="checkbox"/> En ambos con la misma frecuencia	PUNTA <input type="checkbox"/> Circular/redonda/ovalada <input type="checkbox"/> Cuadrada <input type="checkbox"/> Fina <input type="checkbox"/> Abierto <input type="checkbox"/> Otro <input type="text"/>	TIPO DE CALZADO <input type="checkbox"/> Zapatilla deportiva <input type="checkbox"/> Zapatilla Casual <input type="checkbox"/> Botín <input type="checkbox"/> Bota alta <input type="checkbox"/> Mocasín Alto <input type="checkbox"/> Medio <input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Zapato de salón <input type="checkbox"/> Zapato hombre tipo blucher <input type="checkbox"/> Zapatilla de casa (slipper) <input type="checkbox"/> Manoletina <input type="checkbox"/> Sandalia <input type="checkbox"/> Mercedita <input type="checkbox"/> Zapato destalonado <input type="checkbox"/> Náutico <input type="checkbox"/> Otro <input type="text"/>	Longitud interior calzado <input type="text"/>
SECADO <input type="checkbox"/> No secado <input type="checkbox"/> Interdigital <input type="checkbox"/> Digital (incluido uñas) <input type="checkbox"/> Plantar <input type="checkbox"/> Dorsal			
HIDRATACIÓN <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI Frecuencia <input type="checkbox"/> 2 Veces al día <input type="checkbox"/> 1 vez al día <input type="checkbox"/> 3v/semana <input type="checkbox"/> 1v/semana <input type="checkbox"/> Esporádicamente	TIPO DE PROTECCIÓN <input type="checkbox"/> Calcetines <input type="checkbox"/> Panties <input type="checkbox"/> Medias cortas <input type="checkbox"/> Pinkie <input type="checkbox"/> Sin protección <input type="checkbox"/> Otro <input type="text"/>	DERECHO Longitud total <input type="text"/> Griego <input type="checkbox"/> Egipcio <input type="checkbox"/> Cuadrado <input type="checkbox"/> Talón-MTF <input type="text"/> Anchura <input type="text"/>	IZQUIERDO Longitud total <input type="text"/> Griego <input type="checkbox"/> Egipcio <input type="checkbox"/> Cuadrado <input type="checkbox"/> Talón-MTF <input type="text"/> Anchura <input type="text"/>
		FLEXIÓN MTF <input type="checkbox"/> 1 MTF <input type="checkbox"/> Proximal <input type="checkbox"/> Distal	
INTERIOR DEL CALZADO <input type="checkbox"/> CON costuras <input type="checkbox"/> SIN Costuras			

9.4.5 Anexo 4 Formulario recogida de datos 5

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA MOTORA

PATRÓN HIPERQUERATOSIS

PIE DERECHO					PIE IZQUIERDO				
1º	2º	3º	4º	5º	1º	2º	3º	4º	5º
No presenta HQ: <input type="checkbox"/>					No presenta HQ: <input type="checkbox"/>				
Mt centrales: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>					Mt centrales: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				
I Cabeza: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>					I Cabeza: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				
V cabeza: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>					V cabeza: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				
Dorso dedos: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>					Dorso dedos: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				
Dorso V dedo: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>					Dorso V dedo: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				
Inter. Hallux: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>					Inter. Hallux: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				
Pulpejo dedos: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>					Pulpejo dedos: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				
Otros: <input type="checkbox"/>					Otros: <input type="checkbox"/>				

FPI	CRITERIOS	PLANO	PUNTUACIÓN	
			Derecho +2/-2	Izquierdo +2/-2
RETROPIÉ	Palpación cabeza del astrágalo	Transverso		
	Curvatura supra e infraeclelar lateral	Frontal/ Transverso		
	Calcáneo plano frontal	Frontal		
ANTEPIÉ	Prominencia región talonavicular	Transverso		
	Congruencia arco longitudinal interno	sagital		
	Abd/ Add antepié respecto retropié	Transverso		
TOTAL				

DESCARGA Pie Dcho:

DESCARGA Pie Izdo:

DEFORMIDADES DIGITALES PIE DERECHO

1º	0	1	2	3	2º	Flex.	Semi	Rig
<input type="checkbox"/> HAV	<input type="checkbox"/>							
<input type="checkbox"/> H. Extensus	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> H. Flexus	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Supra ABD	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Infra ABD	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> 3º Garra/martillo/mazo	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Supra ADD	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Supra ABD	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Infra ADD	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Infra ABD	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Varo	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Dedo Flotante	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> 4º Garra/martillo/mazo	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Supra ADD	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Supra ABD	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Infra ADD	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Infra ABD	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Varo	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> 5º Taylor bunion	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Garra/martillo/mazo	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Supra ADD	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Infra ADD	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Varo	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				

DEFORMIDADES DIGITALES PIE IZQUIERDO

1º	0	1	2	3	2º	Flex.	Semi	Rig
<input type="checkbox"/> HAV	<input type="checkbox"/>							
<input type="checkbox"/> H. Extensus	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> H. Flexus	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Supra ABD	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Infra ABD	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Varo	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Dedo Flotante	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> 3º Garra/martillo/mazo	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Supra ADD	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Supra ABD	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Infra ADD	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Infra ABD	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Varo	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Dedo Flotante	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> 4º Garra/martillo/mazo	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Supra ADD	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Supra ABD	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Infra ADD	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Infra ABD	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Varo	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> 5º Garra/martillo/mazo	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Taylor bunion	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Supra ADD	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Infra ADD	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/> Varo	Flex. Semi Rig			<input type="checkbox"/>				

9.4.6 Anexo 4 Formulario recogida de datos 6**EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA MOTORA****REFLEJOS**

PIE DERECHO

R. Aquileo	
Ausente	Presente
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PIE IZQUIERDO

R. Aquileo	
Ausente	Presente
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

HUELLA (PEDIGRAFÍA)

PIE DERECHO

Indice de Arch	<input type="text"/>
Chippaux-Smirak	<input type="text"/>
Angulo de Clarke	<input type="text"/>
Indice de Staheli	<input type="text"/>
Angulo de Schwartz	<input type="text"/>

PIE IZQUIERDO

Indice de Arch	<input type="text"/>
Chippaux-Smirak	<input type="text"/>
Angulo de Clarke	<input type="text"/>
Indice de Staheli	<input type="text"/>
Angulo de Schwartz	<input type="text"/>

9.5 Anexo 5 Preguntas neuropatía diabética



INSTRUCCIONES:

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted **SIENTE** o ha podido sentir relacionado con la **DIABETES** en **los últimos tres meses**.

Si **NO ENTIENDE** la pregunta, por favor **CONSULTE** al profesional sanitario y/o entrevistador.

Conteste cada pregunta tal como se indica, si tiene **DUDAS** déjela en **BLANCO**.

Nº ID:



¿Alguna vez siente en los pies o en las piernas....

	No, Nunca	Sí, Alguna vez	Sí, con frecuencia
1 ...Quemazón?	1	2	3
2 ...Dolor con el roce de las sábanas?	1	2	3
3 ...Picor u hormigueo?	1	2	3
4 ...Que estén entumecidos, acorchados o dormidos?	1	2	3
5 ...Como si le diera corriente eléctrica?	1	2	3
6 ...Como si tuviera agujas?	1	2	3
7 ...Como si estuvieran metidos en agua helada?	1	2	3
8 ...Como si tuviera una cinta o goma que le aprieta?	1	2	3
9 ...Como si llevara calcetines cuando no los lleva?	1	2	3
		NO	SÍ
10 Si siente alguno de los síntomas anteriores, ¿son más intensos o empeoran por la noche?		1	2
	No, Nunca	Sí, Alguna vez	Sí, con frecuencia
11 ¿Tiene dolor o sensaciones desagradables cuando se toca los pies?	1	2	3
12 ¿Es capaz de decir si el agua está caliente o fría cuando se moja los pies?	1	2	3
13 ¿Se ha quemado los pies por no haber notado la temperatura?	1	2	3
14 ¿Nota cuando un calzado le aprieta o le roza en alguna zona del pie?	1	2	3
15 ¿Ha tenido una herida en el pie y se ha dado cuenta al ver manchados de sangre los calcetines?	1	2	3
16 ¿Tiene la sensación de que pierde el equilibrio y puede caerse porque siente que le fallan los pies?	1	2	3
17 ¿Tiene sequedad en los pies?	1	2	3
18 ¿Tiene fisuras o grietas en los pies?	1	2	3
19 ¿Nota los pies calientes o enrojecidos?	1	2	3



En relación con los pies

	No	Sí
20 ¿Tiene alguna deformidad ?	1	2
21 ¿Tiene " juanetes "?	1	2
22 ¿Tiene " callos "?	1	2
23 ¿Tiene dedos en garra ?	1	2
24 ¿Tiene alguno de los dos pies más plano que antes?	1	2
25 ¿Tiene alguno de los dos pies más arqueado que antes?	1	2
26 ¿Se le ha hecho alguno de los dos pies más corto y más ancho que antes?	1	2
27 ¿Se le ha puesto alguno de los dos pies rojo, caliente o hinchado , sin dolor y sin golpe previo?	1	2
28 Si cierra los ojos , ¿Podría decir en qué posición están sus pies en este momento?	1	2
29 ¿Su calzado se deforma fácilmente?	1	2
30 ¿Tiene dificultad para comprar calzado porque le suele rozar ?	1	2
31 ¿Suele desgastar la suela de su zapato excesivamente en poco tiempo ?	1	2
32 ¿Le cuesta levantarse de una silla por faltarle fuerza en las piernas?	1	2



	No, Nunca	Sí, Alguna vez	Sí, con frecuencia
33 ¿Tiene sensación de estar muy lleno o hinchado después de comer pequeñas cantidades de comida?	1	2	3
34 ¿Tiene hipoglucemias (bajadas de azúcar) después de las comidas?	1	2	3
35 ¿Tiene molestias en el estómago después de comer?	1	2	3
36 ¿Tiene nauseas o vómitos después de comer?	1	2	3
37 ¿ Suda bastante en la cabeza o el pecho después de las comidas ?	1	2	3
38 ¿Tiene episodios de diarrea (sobre todo por la noche) o de estreñimiento ?	1	2	3
<hr/>			
39 ¿Tiene problemas de impotencia durante las relaciones sexuales ? (solo varones)	1	2	3
40 ¿Tiene problema de sequedad vaginal durante las relaciones sexuales ? (solo mujeres)	1	2	3
41 Cuándo orina ¿tiene la sensación de que NO ha orinado del todo?	1	2	3
42 Cuándo tiene muchas ganas de orinar ¿es incapaz de retenerlo y tiene pérdidas de orina ?	1	2	3
<hr/>			
43 ¿Se marea cuando se incorpora o se levanta de la cama?	1	2	3
44 ¿Siente palpitaciones o que el corazón va muy rápido cuando está en reposo ?	1	2	3
		No	Sí
45 ¿Ha sufrido alguna vez un infarto de corazón sin dolor ?		1	2

10 CONTENIDO

INDICE -----	1
ABREVIATURAS -----	7
TABLAS -----	9
FIGURAS -----	13
1 INTRODUCCIÓN -----	15
1.1 DIABETES MELLITUS -----	17
1.1.1 Concepto de diabetes-----	17
1.1.2 Clasificación de la diabetes mellitus-----	17
1.1.3 Factores de riesgo para el desarrollo de diabetes-----	19
1.1.4 Criterios diagnósticos-----	21
1.1.5 Epidemiología-----	23
1.1.6 Complicaciones crónicas de la diabetes-----	28
1.1.7 Costes derivados de la diabetes-----	30
1.2 EL PIE DIABÉTICO -----	32
1.2.1 Recomendaciones del cuidado del pie-----	32
1.3 NEUROPATÍA DIABÉTICA -----	34
1.3.1 Definición-----	34
1.3.2 Factores asociados-----	34
1.3.3 Prevalencia-----	34
1.3.4 Fisiopatología-----	35
1.3.5 Otras causas de neuropatía-----	38
1.3.6 Tipos de Neuropatía-----	39
1.3.7 Exploración de la neuropatía-----	45
1.4 CUESTIONARIOS PARA LA VALORACIÓN DE LA NEUROPATÍA -----	54
1.4.1 Neurological Symptom Score (NSS)-----	55
1.4.2 Diabetic Neuropathy Symptom Score (DNS)-----	55
1.4.3 Diabetic Neuropathy Examination (DNE)-----	56
1.4.4 Neuropathy Disability Score (NDS)-----	56
1.4.5 Neurological Disability Score-----	57
1.4.6 Neuropathy Total Symptom Score-6-----	57
1.4.7 Toronto Clinical Neuropathy Score-----	57
1.4.8 Douler Neuropathique en 4 Questions (DN4) y DN4- interview-----	58

1.4.9	Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)-----	59
1.4.10	The survey of Autonomic Symptoms (SAS)-----	59
1.4.11	Michigan Diabetic Neuropathy Score (MDNS)-----	60
1.4.12	Neuropathy Symptom Profile (NSP) -----	60
1.4.13	Total Neuropathy score (TNS)-----	60
1.4.14	Neuropathy impairment score in the lower limbs (NIS-LL) -----	61
2	JUSTIFICACIÓN -----	67
3	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO -----	71
4	MATERIAL Y MÉTODOS -----	75
4.1	DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO -----	77
4.2	CRITERIOS DE INCLUSIÓN -----	77
4.3	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN -----	77
4.4	TAMAÑO MUESTRAL -----	78
4.5	ASPECTOS ÉTICOS -----	78
4.6	MEDICIÓN DE VARIABLES -----	79
4.6.1	Variables sociodemográficas -----	79
4.6.2	Variables relacionadas con la diabetes-----	79
4.6.3	Variables relacionadas con el pie-----	80
4.7	VALORACIÓN DE LA NEUROPATÍA -----	81
4.7.1	Valoración de síntomas neuropáticos (cuestionario- Anexo 5)-----	81
4.7.2	Exploración de la neuropatía periférica-----	82
4.7.3	Exploración de la neuropatía Autónoma-----	92
4.8	CRONOGRAMA -----	97
4.9	ANÁLISIS ESTADÍSTICO -----	98
5	RESULTADOS -----	99
5.1	CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS -----	101
5.2	CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL PIE Y SUS CUIDADOS -----	108
5.3	PREVALENCIA DE LA NEUROPATÍA Y FACTORES ASOCIADOS. -----	114
5.3.1	Neuropatía global: prevalencia de una o más neuropatías. -----	114
5.3.2	Neuropatía periférica -----	118
5.3.3	Neuropatía cardiovascular -----	130

5.4	AJUSTE DE MODELOS LOGÍSTICOS PARA EL ESTUDIO DE NEUROPATÍA -----	134
5.4.1	Neuropatía global-----	135
5.4.2	Neuropatía sensitiva-----	143
5.4.3	Neuropatía motora-----	149
5.4.4	Neuropatía cardiovascular-----	155
5.5	APLICACIÓN INFORMÁTICA (APP) PARA USO EN SMARTPHONE -----	162
6	DISCUSIÓN -----	163
7	CONCLUSIONES -----	179
8	BIBLIOGRAFÍA -----	183
9	ANEXOS -----	205
9.1	Anexo 1 Hoja de Información al paciente-----	207
9.2	Anexo 2 Consentimiento informado-----	211
9.3	Anexo 3 Aprobación Comité de Ética-----	213
9.4	Anexo 4 Formulario de recogida de datos-----	215
9.4.1	Anexo 1 Formulario recogida de datos 1-----	215
9.4.2	Anexo 1 Formulario recogida de datos 2-----	216
9.4.3	Anexo 1 Formulario recogida de datos 3-----	217
9.4.4	Anexo 1 Formulario recogida de datos 4-----	218
9.4.5	Anexo 1 Formulario recogida de datos 5-----	219
9.4.6	Anexo 1 Formulario recogida de datos 6-----	220
9.5	Anexo 5 Preguntas neuropatía diabética-----	221
10	CONTENIDO -----	225

