



Guía de Práctica Clínica Nacional  
sobre detección y manejo ambulatorio  
de complicaciones microvasculares  
de la **Diabetes Mellitus**

Dirección Nacional de Abordaje Integral  
de Enfermedades No Transmisibles



Ministerio de Salud  
**Argentina**

# **Autoridades**

**Presidente de la Nación**

Dr. Alberto Ángel Fernández

**Ministra de Salud de la Nación**

Dra. Carla Vizzotti

**Secretaria de Acceso a la Salud**

Dra. Sandra Marcela Tirado

**Subsecretario de Estrategias Sanitarias**

Dr. Juan Manuel Castelli

**Director Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles**

Dr. Nicolás Iván Haebeler

## Equipo elaborador

### Coordinación general

**María Alejandra Alcuaz.** Médica, Universidad de Buenos Aires (UBA). Especialista en Medicina Familiar. Especializanda en Gestión en Salud, Universidad Nacional de Lanús (UNLa).

**Julieta Lorena Méndez.** Médica (UBA). Especialista en Medicina Interna (UBA) y Nutrición (UBA). Especializada en Diabetes. Maestría en Efectividad Clínica (UBA).

### Coordinación metodológica

**Brunilda Casetta.** Médica (UBA). Especialista en Medicina Familiar. Magíster en Efectividad Clínica (UBA). Maestría en Planificación y Evaluación de Políticas Públicas, Universidad Nacional de San Martín (UNSAM). Maestría en Educación Médica, Universidad Nacional de Tucumán (UNT) e Instituto Universitario CEMIC.

### Diabetología

**Lucía Fiorella Poggio.** Médica (UBA). Especialista en Medicina Interna (UBA) y Geriátría. Especializada en Diabetes. **Liliana Estela Medvetzky.** Médica (UBA). Especialista en Nutrición. Posgrado en Diabetología. **Julieta Lorena Méndez.**

### Metodología de la investigación

**Bruno Rafael Boietti.** Médico (UBA). Especialista en Medicina Interna y Geriátría (UBA), Magíster en Investigación Clínica, Instituto Universitario Hospital Italiano (IUHI).

**Ximena López Mujica.** Médica (UBA). Especialista en Medicina Interna (UBA). Especialista en evaluación de tecnologías sanitarias (UBA). Maestría en Efectividad Clínica (UBA). Evidence-Based Clinical Practice Workshop McMaster University.

**Mariana Latorraca.** Médica (UBA). Especialista en Medicina Familiar. Maestría en Salud Pública, Universidad Nacional de Rosario (UNR).

### Atención primaria

**Marina Laura Vidal.** Médica (UBA). Especialista en Medicina Familiar. Diplomada en Telesalud, Instituto Nacional de Salud Pública, Secretaría de Salud de México.

**María Alejandra Alcuaz. Brunilda Casetta.**

### Redacción

**Lucía Fiorella Poggio, María Alejandra Alcuaz, Brunilda Casetta, Marina Laura Vidal, Julieta Lorena Méndez.**

### Revisión final del documento

**María Graciela Abriata.** Médica Tocoginecóloga (UNR); Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud (UNLa); Fellowship en Medicina Gerenciada (Universidad Maimónides); Especialista en Epidemiología de Campo (UNT/ Ministerio de Salud de la Nación) y Magister en Efectividad Clínica (UBA).

### Panel interdisciplinario de consenso

Se convocó a representantes de la Asociación Diabetes Argentina (ADA), Asociación para el Cuidado de la Diabetes en Argentina (CUI.D.AR.), Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada (CENEXA), Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Federación Argentina de Diabetes (FAD), Federación Argentina de Medicina Familiar y General (FAMFyG), Federación Argentina de Medicina General (FAMG), Liga Argentina de Protección al Diabético (LAPDI), Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Sociedad Argentina de Gerontología y Geriatria (SAGG), Sociedad Argentina de Medicina (SAM), Sociedad Argentina de Medicina Familiar Urbana y Rural (SAM-FUR), Sociedad Argentina de Medicina Interna General (SAMIG), Sociedad Argentina de Nutrición (SAN), Sociedad Argentina de Medicina y Cirugía de Pierna y Pie (SAMEC-CIP). Sociedad Argentina de Oftalmología (SAO). Sociedad Argentina de Retina y Vítreo (SARYV), y otros líderes de opinión.

De esta manera, se conformó un panel interdisciplinario de consenso con treinta participantes provenientes de diversas profesiones, especialidades, sociedades científicas, instituciones y regiones del país (por orden alfabético):

**Graciana Alessandrini.** Representante de la Sociedad Argentina de Gerontología y Geriatria. Miembro titular de la Comisión Directiva. Médica. Especialista en Clínica Médica y Geriatria. Médica de planta del Servicio de Clínica Médica Hospital Alemán, Sección de Geriatria.

**Florencia Aranguren.** Médica. Especialista en Medicina Interna y especializada en Diabetes. Médica de Planta del Hospital de Clínicas José de San Martín. Directora de la Diplomatura en Riesgo Cardiometabólico y Renal en Diabetes de la Universidad de Ciencias Empresariales y Sociales (UCES).

**Andrés Bastien.** Representante de la Sociedad Argentina de Retina y Vítreo (SARYV). Presidente. Médico (UBA). Oftalmólogo (UBA). Especializado en retina y vítreo. Médico de planta del Servicio de Oftalmología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

**Zulma A. Candia.** Lic. en Enfermería (UBA y Universidad Nacional de Lomas de Zamora). Postgrado Monitor en Manejo de Heridas Crónicas. Ex Coordinadora del Comité Expertos en Úlceras por presión y Heridas de la Federación Argentina de Enfermería. Miembro del Programa Gestión en Geriatria, Hospital Italiano de Buenos Aires. Docente Adjunta del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires.

**Lucio Criado.** Representante de la Sociedad Argentina de Medicina. Presidente. Médico. Especialista en Clínica Médica, Academia Nacional de Medicina (AMA). Prof. Posgrado Diabetes y Metabolismo, Universidad Católica Argentina (UCA). Prof. Posgrado Diabetes Universidad Nacional del Litoral. Director Médico Obra Social de Farmacéuticos y Bioquímicos. Magíster en Farmacopolítica.

**Luis De Loredo.** Representante Asociación Civil de Diabetes Argentina (ADA). Presidente honorario. Médico. Especialista en Medicina Interna y Clínica Médica. Especializado en diabetes. Consultor de Servicios de Diabetes del Hospital Privado de Córdoba. Director de la Diplomatura en Diabetes del Instituto Universitario para las Ciencias Biomédicas de Córdoba.

**Federico Di Gennaro.** Representante de la Sociedad de Medicina Interna General (SAMIG). Médico. Especialista en Clínica Médica. Doctor en Medicina (UBA).

**Gabriel Alejandro D´stefano.** Médico (UBA). Especialista en Oftalmología, subespecialista en segmento anterior y glaucoma. Médico de planta del Hospital Oftalmológico Santa Lucía.

**Florencia Ducoin.** Representante de la Federación Argentina de Medicina Familiar y General (FAMFyG). Médica. Especializada en Medicina General y de Familia, miembro de la Asociación Cordobesa de Medicina Familiar y General (ACOMFyG).

**Nicolás Emiliozzi.** Representante de la Sociedad Argentina de Oftalmología (SAO). Médico Oftalmólogo (UBA). Especializado en Retina y Vítreo. Instituto Oftalmos de la Ciudad de Buenos Aires, institución afiliada a la UBA.

**María Teresa Enrico.** Representante de la Liga Argentina de Protección al Diabético (LAPDI). Coordinadora Médica. Médica (UBA). Especialista en Nutrición. Médica de planta Unidad Nutrición Hospital de Gastroenterología "Dr. C. Bonorino Udaondo". Referente del Programa de Prevención y Asistencia a la Diabetes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

**Graciela Viviana Fuente.** Médica (UBA). Especialista en Nutrición y especializada en Diabetes. Ex Jefa del Servicio de Nutrición y Diabetes del Hospital Durand.

**Silvia Gorban de Lapertosa.** Representante de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Nordeste (UNNE). Médica. Especialista en Nutrición. Profesora Titular Nutrición y Educación para la Salud. Servicio de Endocrinología Nutrición y Diabetes Hospital "José Ramón Vidal" Corrientes. Subdelegada Argentina Asociación Latinoamericana de Diabetes. Presidente de la Sociedad Argentina de Diabetes.

**Mariana Funes Molineri.** Licenciada en Psicología (UBA). Magíster de la Universidad de Buenos Aires en Psicología Educativa en la interfase salud-educación. Miembro de la Sociedad Interamericana de Psicología. Profesora Adjunta Facultad de Psicología (UBA). Directora de la Maestría en Análisis y Gestión Organizacional, Universidad de Belgrano.

**Juan José Gagliardino.** Representante del Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada (CENEXA). Doctor en Medicina, docente universitario e investigador especializado en endocrinología y diabetes.

**Karin Kopitowski.** Médica. Especialista en Medicina Familiar. Jefa del Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires. Directora del Departamento de Investigación del Instituto Universitario Hospital Italiano. Profesora adjunta Universidad Nacional de La Matanza.

**Gabriel Lijteroff.** Representante de la Federación Argentina de Diabetes (FAD). Director del comité científico y ex-presidente. Médico. Especialista en Medicina Interna (AMA) y en Medicina Familiar (AMA). Magíster en diabetología, Universidad del Salvador (USAL). Jefe de Unidad de Diabetología Hospital Santamarina, Monte Grande. Miembro del comité ejecutivo de la International Diabetes Federation (IDF), Región Sud América y Centro América (SACA).

**María Amelia Linari.** Representante de la Asociación para el Cuidado de la Diabetes en Argentina (CUI.D.AR.). Médica. Especialista en Nutrición (UBA), Master en Diabetes (USAL), Magíster en Epidemiología, Gestión y Políticas en Salud, Universidad Nacional de Lanús (UNLa).

**Eva López González.** Representante de la Sociedad Argentina de Nutrición (SAN). Vicepresidente. Médica. Especialista en Nutrición (UBA). Especialista en Clínica Médica. Especializada en Diabetes. Directora de la Diplomatura en Altos Estudios en Diabetes Mellitus (UNSAM). Directora de la Diplomatura en Educación Terapéutica en Diabetes y ECNT (UNSAM). Docente adscripta Nutrición (UBA).

**Daniela Moraes Morelli.** Licenciada en Enfermería, Universidade Estadual Paulista (UNESP). Magíster en Efectividad Clínica (UBA). Lic. Tecnología Sanitaria (UNESP). Docente en Investigación, Universidad Austral. Miembro vocal del Comité de Ética en Investigación Región V, Provincia de Buenos Aires.

**Verónica Ojeda Heredia.** Médica. Especialista en Medicina Interna. Especialista Universitaria en Diabetología. Docente Universitaria en Ciencias de la Salud. Jefa del Servicio de Diabetología Hospital Nacional de Clínicas Universidad Nacional de Córdoba (UNC).

**Marcelo Pechieu.** Representante de la Sociedad Argentina de Medicina Familiar, Urbana y Rural-SAMFUR, Vicepresidente. Médico. Especialista en Medicina Familiar. Docente Asociado del Departamento de Medicina Familiar (UBA).

**Mónica Serena Perner.** Representante de la Federación Argentina de Medicina General (FAMG). Miembro de la comisión directiva ARES-FAMG. Médica (UBA). Especialista en Medicina General. Especialista en Epidemiología, Instituto de Salud Colectiva (ISCo-UNLa). PhD en Salud Colectiva (ISCo-UNLa). Becaria postdoctoral (CONICET-ISCo/UNLa).

**Martín Rodríguez.** Representante de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD). Vicepresidente. Médico. Especialista en Medicina Interna. Especialista en Diabetes y Nutrición. Profesor titular de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición Facultad de Ciencias Médicas Universidad Nacional de Cuyo.

**Gala Santini Araujo.** Representante de la Sociedad Argentina de Medicina y Cirugía de Pierna y Pie (SAMECCIP). Médica. Especialista en Ortopedia y Traumatología y Cirugía de Pie y Tobillo. Médica de planta del Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

**Isaac Sinay.** Médico. Especialista en Endocrinología. Asesor de la Unidad de Diabetes del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Ex Jefe de la Unidad Diabetes del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires y del Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Francés. Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Diabetes, de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo, y de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología.

**María Beatriz del Valle Taboada.** Representante de la Federación Argentina de Medicina General (FAMG). Médica. Especialista en Medicina General/ Familiar, Medicina Social y Comunitaria. Doctora en medicina. Docente en la Universidad Nacional de Santiago del Estero (UNSE) y en la Universidad Nacional de Tucumán (UNT).

**Pablo Daniel Tesolin.** Representante de la Federación Argentina de Medicina Familiar y General (FAMFyG). Médico de Familia. Médico de planta del Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires. Miembro de la Comisión directiva Asociación Metropolitana de Medicina Familiar (AMMF).

**Augusto Vallejos.** Médico (UNC). Especializado en Nefrología y Medio Interno (UBA). Coordinador del Programa Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades Renales. Ministerio de Salud de la Nación.

**Erica Witman.** Médica (UBA). Especializada en Nutrición y Diabetología. Diplomada en Cicatrización de heridas, Asociación Interdisciplinaria Argentina de Cicatrización de Heridas (AIACH). Médica de Planta, consultorio de Úlceras y Pie Diabético, Hospital Gobernador Centeno, General Pico, La Pampa.

Tanto los integrantes del panel como las asociaciones dieron su aval al documento.

### Participaron en alguna etapa de la elaboración

**María Florencia Bertarini.** Médica (UNLP). Especialista en Medicina Familiar y Dermatología clínica. Diplomada en cicatrización de heridas.

**Tomás Ortiz.** Médico especialista en oftalmología. Magíster en investigación clínica. Santa Rosa, La Pampa.

**Marcelo Zas.** Médico especialista en oftalmología. Jefe de la Sección Retina del Departamento de Oftalmología del Hospital de Clínicas "José de San Martín". Vicepresidente Sociedad Argentina de Oftalmología.

**Magdalena Bugge.** Lic en sociología (UBA). Especialista en Educación y Promoción de la Salud.

### Revisión externa

**María Eugenia Esandi.** Médica, Mg. en Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Gestión de Servicios de Salud. Docente e investigadora concurrente del Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. Profesora Adjunta del Departamento de Economía, Universidad Nacional del Sur.

**Solange Houssay.** Médica Especialista en Nutrición y Clínica Médica (UBA). Médica de Planta de la Unidad Nutrición del Hospital José María Ramos Mejía del GCBA, Docente de la Cátedra de Nutrición (UBA). Profesora de la Universidad Favaloro, Universidad Austral, UNSAM, UNNE. Coordinadora de los Comité de Hipertensión Arterial y Factores de Riesgo Cardiovascular y de Neuropatía Diabética de la SAD. Directora del Curso Avanzado de Tecnología Aplicada al Control y Tratamiento de la Diabetes (SAD).

### Dirección de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria.

**Giselle Balaciano.** Licenciada en Nutrición. Magister en Efectividad Clínica. Coordinación de Estandarización de Procesos Asistenciales de la Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria del Ministerio de Salud de la Nación.

**Verónica Sanguine.** Médica (UBA). Especialista en tocoginecología. Maestranda en Efectividad Clínica. Coordinación de Estandarización de Procesos Asistenciales de la Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria del Ministerio de Salud de la Nación.

**Clelia Chavez.** Médica (UNC). Especialista en Pediatría y Terapia Intensiva Infantil. Maestranda en Efectividad Clínica (UBA). Coordinación de Estandarización de Procesos Asistenciales de la Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria del Ministerio de Salud de la Nación.

### Panel federal de implementación

**Buenos Aires:** Deborah Balbachan y Daniel Solis. **Catamarca:** Patricia Perricone.

**Chaco:** Julia Patricia Candia. **Chubut:** Silvia Ybañez.

**Ciudad Autónoma de Buenos Aires:** Marcela Aranguren. **Córdoba:** Marcela Mías.

**Corrientes:** Mario Rodríguez. **Entre Ríos:** Pamela Vesco.

**Formosa:** María Rosa Arguello. **Jujuy:** Fernanda Peynado y Laura Menna.

**La Pampa:** Paula Gómez y Analía Boffelli. **La Rioja:** Josefina Arnaudo Paez.

**Mendoza:** Rosa Ibarra. **Misiones:** Elizabet Méndez. **Neuquén:** Romina Luján.

**Río Negro:** Agustina Salgado y Mariela Fretti. **Salta:** Silvia Saavedra.

**San Juan:** Laura Otiñano y Cecilia Bufaliza.

**San Luis:** Sandra de la Vega y Valeria Soledad Lucero.

**Santa Cruz:** Mónica Elena Brizuela. **Santa Fe:** Gabriela Sosa.

**Santiago del Estero:** Omar Abdala. **Tierra del Fuego:** Ana Parada.  
**Tucumán:** Cristina du Plessis y Luis Olea.

## Diseño

**María Laura Carnelli:** Licenciada en Diseño, Universidad de Palermo. Diseñadora gráfica, Instituto de Diseño de Caracas. Programa de Dirección General, Facultad de Ciencias Empresariales, Universidad Austral. Diplomada en Feminismo, Trabajo y Políticas Públicas, ATE - FiloUBA. Trabaja en el Área Producción de Contenidos e Información de la Dirección Nacional de Fortalecimiento de los Sistemas Provinciales, Secretaría de Equidad en Salud, Ministerio de Salud de la Nación.

*Esta Guía de Práctica Clínica Nacional sobre detección y manejo ambulatorio de complicaciones microvasculares de la DIABETES MELLITUS (diabetes), está íntimamente interrelacionada y complementa a la Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2). Estos y todos los materiales derivados de las guías son de acceso y uso libre, citándolos adecuadamente, y están disponibles en la página web [www.argentina.gob.ar](http://www.argentina.gob.ar)[1].*

*Si bien, a lo largo del documento, usamos mayoritariamente “persona”, para referirnos a la persona con diabetes mellitus, en ocasiones, utilizamos el término “paciente” para facilitar la comprensión y como referencia a sus derechos en relación con los profesionales e instituciones de salud enmarcados en la ley 26.529/09.*

*Modo de citar la presente GPC: Ministerio de Salud. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre detección y manejo ambulatorio de complicaciones microvasculares de la Diabetes Mellitus. Buenos Aires, Argentina. 2021.*



# Tabla de contenidos

10	<b>Abreviaturas generales</b>
11	<b>Definiciones</b>
13	<b>Acerca de esta guía de práctica clínica</b>
13	Fundamentación
14	Propósito y objetivo
16	<b>Recomendaciones</b>
17	<b>Sección pie diabético:</b> examen periódico, manejo de úlceras y neuropatía diabética dolorosa
18	Recomendaciones
32	Estrategias para facilitar su aplicación
35	<b>Sección nefropatía diabética:</b> detección y manejo
36	Recomendaciones
40	Estrategias para facilitar su aplicación
42	<b>Sección retinopatía diabética:</b> examen periódico y pruebas para su detección
44	Recomendaciones
45	Estrategias para facilitar su aplicación
46	<b>Preguntas clínicas y marco de traspaso de la evidencia a las recomendaciones (Marco GRADE EtD)</b>
135	<b>Anexos metodológicos</b>
136	<b>Anexo 1.</b> Valoración de los potenciales conflictos de intereses
138	<b>Anexo 2.</b> Preguntas clínicas, búsqueda y análisis de la evidencia
146	<b>Anexo 3.</b> Tablas SoF
185	<b>Anexo 4.</b> Participación y preferencias de las personas con diabetes
201	<b>Anexo 5.</b> Elaboración de las Recomendaciones
206	<b>Anexo 6.</b> Revisión externa
210	<b>Anexo 7.</b> Estrategias de implementación, en el marco del modelo de atención de personas con enfermedades crónicas
212	<b>Bibliografía</b>

## Abreviaturas generales

- AC-D:** antagonistas cálcicos del grupo dihidropiridinas (ej. amlodipina).
- ANMAT:** Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.
- ARAI:** antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ej. losartán).
- Diabetes:** diabetes mellitus.
- DM1:** diabetes mellitus tipo 1.
- DM2:** diabetes mellitus tipo 2.
- EAP:** enfermedad arterial periférica.
- ECVM:** evento cardiovascular mayor (principalmente muerte de causa cardiovascular, infarto agudo del miocardio, accidente cerebrovascular).
- ENFR:** Encuesta Nacional de Factores de Riesgo.
- ERC:** enfermedad renal crónica.
- FGe:** índice de filtrado glomerular estimado.
- FO:** fondo de ojo.
- FRCV:** factor de riesgo cardiovascular.
- GABA:** ácido  $\gamma$ -aminobutírico.
- GPC:** guía de práctica clínica.
- HbA1c:** hemoglobina glicosilada A1c.
- HTA:** hipertensión arterial.
- Hz:** hertz.
- IECA:** inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ej. enalapril).
- MMII:** miembros inferiores.
- NPD:** neuropatía dolorosa.
- PA:** presión arterial.
- PAD:** presión arterial diastólica.
- PAS:** presión arterial sistólica.
- PD:** pie diabético.
- PNA:** primer nivel de atención.
- PSP:** Pérdida de sensación protectora.
- RAC:** relación albúmina/creatinina en orina matinal.
- RD:** retinopatía diabética.
- TZ/STZ:** diuréticos del grupo tiazida (ej. hidroclorotiazida) o simil tiazida (ej. indapamida).
- UPD:** úlcera de pie diabético.

## Definiciones

**Amputación mayor:** resección proximal al tobillo.

**Amputación menor:** resección distal al tobillo.

**Asistentes de la marcha:** bastones, andadores y muletas. Sirven para facilitar la marcha aumentando la estabilidad, amplían la base de sustentación y/o reducen la carga sobre uno o ambos miembros inferiores.

**Callo o heloma:** hiperqueratosis secundaria a carga mecánica excesiva.

**Claudicación intermitente:** dolor en pie, tobillo, pantorrilla que aparece con la marcha y cede con el reposo, debido a la enfermedad arterial periférica (EAP).

**Cura húmeda:** consiste en mantener el lecho de la herida aislado del exterior proporcionándole un medio húmedo.

**Deformidades de los pies:** alteraciones de la configuración (ej. prominencias óseas, hallux valgus, amputaciones previas, atrofia de la almohadilla plantar). Suelen generar áreas de hiperapoyo, que predisponen a la formación de callos. Las deformidades pueden ser rígidas (no mejoran con ortesis) y requerir cirugía, o bien, flexibles que pueden mejorar con ortesis (ej. almohadillas, plantillas, oliva metatarsal retrocapital, realces en talón varo o valgo, cambio de calzado).

**Desbridamiento:** remoción de hiperqueratosis o tejidos desvitalizados.

**Enfermedad arterial periférica (EAP):** es la enfermedad vascular aterosclerótica obstructiva con síntomas, signos o anomalías en estudios complementarios, que indican alteraciones circulatorias en uno o ambos miembros inferiores.

**Factores predisponentes:** son distintos problemas que se asocian en mayor o menor medida con desarrollo de úlcera de pie diabético.

- *En piel y faneras:* anhidrosis, hiperqueratosis difusa (ej. piel reseca y engrosada en el talón), grietas o fisuras, callos o helomas, ampollas, micosis interdigital, onicocriptosis (uña encarnada), onicomiosis, etc.
- *Osteoarticulares (deformidades de los pies):* prominencias óseas, dedo en martillo, hallux valgus, amputaciones previas, atrofia de la almohadilla plantar, neuroartropatía de Charcot, etc.

**Infección:** estado patológico causado por invasión o multiplicación de microorganismos en tejidos que se acompaña de respuesta inflamatoria y/o destrucción tisular.

- Infección leve de una úlcera: superficial, afecta piel y tejido celular subcutáneo. El eritema es menor a 2 cm alrededor de la úlcera. Ausencia de compromiso sistémico.
- Infección moderada de una úlcera: compromiso de estructuras más profundas que la piel y el tejido celular subcutáneo (trayecto linfagítico, fascitis, compromiso tendinoso, osteomielitis, artritis séptica, absceso). El eritema es mayor a 2 cm desde el margen de la herida. Ausencia de compromiso sistémico.
- Infección severa de una úlcera: cualquier infección con compromiso sistémico.

**Isquemia:** signos de alteración circulatoria diagnosticada por examen clínico y/o estudios vasculares.

**Neuropatía diabética:** presencia de signos o síntomas de disfunción nerviosa periférica en personas con diabetes, luego de excluir otras causas. Puede presentar tres componentes: sensitivo (el más frecuente), motor y/o autonómico.

**Neuro-osteopatía de Charcot:** destrucción ósea y articular, no infecciosa, asociada con neuropatía autonómica. En la fase aguda cursa con signos inflamatorios.

**Pérdida de sensación protectora (PSP):** término utilizado para la neuropatía sensitiva que se asocia al aumento del riesgo de traumatismos externos/internos indoloros.

**Pie diabético:** infección (ej. infección de piel y partes blandas), úlcera o destrucción de los tejidos del pie asociada a neuropatía y/o enfermedad vascular periférica de miembros inferiores en personas con diabetes.

**Recomendaciones primordiales (*motherhood statements*):** representan procedimientos necesarios y estándares del proceso de atención, para las que no puede ser posible calificar la calidad de la evidencia, principalmente por la imposibilidad de realizar estudios que evalúen la intervención (ej. no es factible realizar un ensayo clínico para medir la necesidad de corregir las hipoglucemias porque implicaría dejar al grupo control sin recibir la intervención).

**Úlcera de pie diabético (UPD):** solución de continuidad de la piel del pie que incluye desde afectación mínima de la epidermis y parte de la dermis, hasta heridas profundas que pueden llegar al hueso. Se caracterizan por su cronicidad. Suelen implicar un impacto en la calidad de vida y en la morbimortalidad de las personas con diabetes.

- *Úlcera superficial:* lesión que involucra la epidermis y la dermis.
- *Úlcera profunda:* lesión que atraviesa la dermis y llega a las fascias, el músculo, el tendón o el hueso.

## Acerca de esta guía de práctica clínica

### Fundamentación

En 2019 se estimó una prevalencia mundial de diabetes en la adultez de alrededor de 9,3% [2]. Según la última Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (2018, 4ta ENFR), la prevalencia de glucemia elevada o diabetes por autorreporte en la población mayor de 18 años de Argentina es del 12,7% lo que implica un aumento de 51% comparado con la primera ENFR realizada en 2005 [3]. Este aumento está en consonancia con el marcado crecimiento del sobrepeso y la obesidad, factores de riesgo para desarrollar diabetes, que en conjunto alcanzan una prevalencia del 61,6% en Argentina.

Se estima que en el mundo anualmente fallecen 4.2 millones de personas adultas como consecuencia de la diabetes y sus complicaciones[2]. En Argentina, en 2019 se registraron más de 9.000 muertes vinculadas a la diabetes, 27% de las cuales ocurrieron en menores de 65 años[4].

Las complicaciones microvasculares que comprenden a la **neuropatía**, la **retinopatía** y la **nefropatía diabética**, se asocian principalmente con el mal control glucémico. En cambio, el desarrollo de complicaciones macrovasculares (enfermedad coronaria, cerebrovascular y arterial periférica), depende tanto del control glucémico como del control de otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) asociados, típicamente la hipertensión arterial (HTA), dislipemia, tabaquismo, obesidad y sedentarismo[5].

La neuropatía diabética se define como la presencia de signos o síntomas de disfunción nerviosa en personas con diabetes luego de excluir otras causas[6]. Se comporta como desencadenante de lesiones indoloras debido a la falta de las sensaciones protectoras. Se estima que el 25% de las personas con diabetes desarrollará una herida o úlcera de pie a lo largo de su vida y su consecuencia más lamentable, la amputación, es unas 20 veces más frecuente en las personas con diabetes que en la población general[7].

A su vez, la nefropatía diabética es la primera causa de enfermedad renal crónica terminal e ingreso a diálisis y trasplante en nuestro país, registrando en el año 2019 el mayor crecimiento desde 2004 [8]. Datos recabados en el marco de la encuesta nacional de nutrición y salud (ENNyS 2, 2018) que incluyó mediciones bioquímicas, informan una prevalencia estimada de enfermedad renal crónica (ERC) de 12,7% en población general mayor de 18 años y en personas adultas con diabetes del 22,9%<sup>1</sup>.

1. Datos no publicados, aportados por la DNAIENT.

Por otro lado, la retinopatía diabética es responsable del 2,6% de los casos mundiales de ceguera, siendo en nuestro medio la segunda causa[9,10]. Se estima que el 35% de las personas con diabetes presenta algún grado de RD y el 12% presenta RD que amenaza la visión[2].

Datos de la ENFR 2018 muestran que, en el último año, solo a cuatro de cada diez personas que reportaron tener glucemia elevada o diabetes le realizaron un fondo de ojo y solo a tres de cada diez un examen de los pies[3].

Estas cifras ponen de manifiesto la necesidad de sensibilizar a los equipos de salud y brindarles herramientas para prevenir y detectar temprana y oportunamente las complicaciones crónicas de la diabetes.

## **Propósito y objetivos**

Esta GPC tiene como propósito sistematizar la detección y manejo ambulatorio de las complicaciones microvasculares de la diabetes en el primer nivel de atención, con la finalidad de contribuir a disminuir la morbilidad asociada a las mismas y mejorar la calidad de vida de las personas con diabetes.

### **Objetivo general**

Ofrecer recomendaciones basadas en evidencia de la mejor calidad disponible sobre detección y manejo ambulatorio de las complicaciones microvasculares de la diabetes en el primer nivel de atención, adaptadas al marco local.

### **Los principales temas abordados son:**

- Intervenciones efectivas para realizar la detección temprana de las complicaciones microvasculares (neuropatía, retinopatía y nefropatía) y del pie diabético (PD).
- Estrategias para el manejo adecuado de la nefropatía y la neuropatía dolorosa acorde al primer nivel de atención (PNA).
- La prevención y el tratamiento de úlceras del pie diabético acorde al PNA.

Incluye también recomendaciones extrapoladas de la GPC Nacional de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la DM2 (2019) y aspectos complementarios y de manejo práctico del pie diabético, acordes a nuestro documento "Pautas para la Prevención y el Abordaje Ambulatorio del Pie Diabético" (2021)[1][11].

### **Población beneficiaria**

La guía se dirige a personas de 18 o más años de edad, con diagnóstico de diabetes, en el marco de la atención ambulatoria asistida principalmente en el PNA, independientemente del subsistema de salud al que pertenezcan.

### **Población usuaria de la guía**

Esta guía está dirigida principalmente a profesionales que cumplen tareas propias del PNA: profesionales de medicina (médicos/as generalistas, de familia, clínicos) y otros/as integrantes del equipo de salud (nutrición, enfermería, agentes sanitarios y otros); estudiantes de grado de todas las carreras vinculadas a salud; proveedores, administradores y financiadores de servicios de salud; y funcionarios/as de la salud pública.

### **La guía NO cubrirá los siguientes aspectos clínicos o poblaciones:**

- El manejo de las complicaciones microvasculares que requieran complejidad o manejo en otros niveles de atención:
  - Úlceras de PD moderada a severamente infectadas, o muy extensas, profundas o con necrosis.
  - Úlceras de PD isquémicas.
  - Evaluación y tratamiento de la enfermedad arterial periférica.
  - Amputaciones.

- Pacientes con neuropatía que no respondan a las opciones de tratamiento de primera línea con monoterapia.
- Tratamientos en el ámbito de la internación.
- El tratamiento de la retinopatía.
- El manejo específico de la enfermedad renal crónica (ERC) grado 3b, 4 o 5 (según filtrado glomerular) y/o con albuminuria A3 (mayor a 300 mg/g).
- El manejo de las complicaciones microvasculares de la diabetes durante el embarazo.

### Actualización

Esta guía será revisada dentro de los 5 años de su realización o cuando la actualización de la evidencia justifique adelantar dicho proceso, acorde a los estándares del Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica, en consonancia con los lineamientos *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

### Puntos destacados de esta Guía

- La importancia del examen periódico de los pies en toda persona con diabetes, para detectar y tratar precozmente problemas activos o factores de riesgo de desarrollar úlcera de pie diabético.
- El monofilamento de 10-gramos o alternativamente la prueba táctil de Ipswich o el diapasón de 128 Hz para detectar pérdida de la sensibilidad protectora/neuropatía diabética.
- La atención integral de los pies por un equipo interdisciplinario en personas con neuropatía diabética ya que podría reducir la ocurrencia o recurrencia de úlceras.
- La cura húmeda y la descarga como estándares del tratamiento de las úlceras neuropáticas de pie diabético.
- Pregabalina, gabapentina, amitriptilina y duloxetina como opciones de primera línea para el manejo del dolor neuropático moderado y severo. Opción de iniciar con ácido tióctico ante síntomas leves.
- En neuropatía diabética no utilizar analgésicos opioides como tratamiento crónico del dolor, ya que presentan riesgo de desarrollar tolerancia, dependencia y aumento de la mortalidad.
- Relación albúmina/creatinina en orina matinal (RAC) e índice de filtrado glomerular estimado (FGe) para la detección precoz y seguimiento de la nefropatía diabética.
- El rol de los IECA/ARA II y los iSGLT2 en la nefropatía diabética.
- Retinografía, biomicroscopía con lámpara de hendidura y oftalmoscopia con teléfonos inteligentes para el examen del fondo de ojo periódico en la detección precoz de la retinopatía diabética.
- La importancia de la educación para el automanejo y el buen control glucémico, en la prevención de las complicaciones microvasculares de la diabetes.

## Recomendaciones

Aquí se presentan todas las recomendaciones organizadas en tres secciones: pie diabético, nefropatía y retinopatía diabética. Las recomendaciones claves se señalan con un asterisco (\*). Luego de cada sección se desarrollan aspectos prácticos complementarios para facilitar la aplicación de las recomendaciones.

**RECOMENDACIÓN FUERTE/RECOMIENDA:** el beneficio es claramente superior a los riesgos y costos; se aplica a la mayoría de los pacientes; la mayoría de estas personas querrían recibir la intervención y puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones.

**RECOMENDACIÓN CONDICIONAL/SUGIERE:** se balancean con menor margen los riesgos y beneficios, o la evidencia no lo muestra con consistencia; o la mejor acción puede variar según circunstancias o valores del paciente o la sociedad; o implica ayudar a las personas a tomar una decisión consistente con sus valores; la mayoría de los pacientes querrían recibir la intervención, pero muchos podrían no aceptarla; al instituir políticas incluir en la discusión a todas las partes interesadas.

**En las recomendaciones y en los marcos de traspaso de la evidencia a la recomendación** la calidad de la evidencia es traducida a un modo narrativo de la información presentada numéricamente. Estas frases se elaboran a través de un método estandarizado que considera la certeza de la evidencia y el tamaño del efecto con frases como “reduce” (calidad alta), “probablemente reduce” (calidad moderada), “podría reducir” (calidad baja), y “hay incertidumbre” (calidad muy baja). También se puede acompañar de adjetivos que expresan la magnitud del efecto como “ligeramente”, “poca o ninguna diferencia”, etc.



## SECCIÓN PIE DIABÉTICO

Examen periódico, neuropatía diabética,  
y manejo de úlceras. Neuropatía dolorosa.

## SECCIÓN PIE DIABÉTICO

Examen periódico, neuropatía diabética, y manejo de úlceras. Neuropatía dolorosa.

La entidad clínica conocida como pie diabético (PD) se refiere al pie que presenta infección, úlcera o destrucción tisular asociada a neuropatía diabética (sensitiva, motora y/o autonómica) y/o enfermedad arterial periférica de miembros inferiores en personas con diabetes. La mayoría de las complicaciones del pie se observan a partir de los 10 años de evolución de la enfermedad de base.

### Problemas activos del pie/factores de riesgo de desarrollar úlcera del pie diabético

#### Fuerte a favor

Recomendación

#### primordial

(motherhood statement)



En todas las personas con diabetes, se recomienda realizar la **evaluación de los pies: historia clínica, inspección, palpación de pulsos arteriales y de la temperatura, y especialmente la valoración de la sensibilidad**, tanto al diagnóstico de diabetes como durante el seguimiento, para detectar y tratar los problemas activos del pie y los factores de riesgo de desarrollar úlcera de pie diabético.

**Comentario R1: preguntar/evaluar** el grado de control glucémico (HbA1c), años de evolución de la diabetes, autocuidado de los pies, presencia de otras complicaciones microvasculares, complicaciones macrovasculares, factores de riesgo para su desarrollo, antecedente de úlceras previas del pie, amputación mayor o menor y dolor en miembros inferiores.

En la **inspección**, valorar la presencia de problemas activos de los pies/factores de riesgo: en piel y faneras, osteomusculares, signos de neuropatía, signos de enfermedad arterial periférica (EAP), úlcera de pie diabético, signos de infección, higiene de los pies, corte de las uñas, características y estado del calzado, las plantillas y las medias.

**Palpación de pulsos periféricos** (pedios, tibiales posteriores) y la temperatura de la piel. **Valoración de la sensibilidad** para detectar pérdida de la sensación protectora (PSP). Ver R2 y R3.

Orientación a la periodicidad del seguimiento[12]:

- **Pie de muy bajo riesgo:** sin PSP ni deformidades, sin signos o síntomas de enfermedad arterial periférica (EAP), ni lesiones actuales o previas. → Control anual.
- **Pie de riesgo bajo:** con PSP o EAP, pero sin lesiones activas o factores de riesgo adicionales. → Control cada 6 a 12 meses.
- **Pie de riesgo moderado:** con PSP y EAP, o alguna de estas combinada con deformidades. → Control cada 3 a 6 meses.
- **Pie de riesgo alto:** con PSP o EAP e historia de úlcera de pie, amputación de miembros inferiores o enfermedad renal terminal. → Control cada 1 a 3 meses.

## Diagnóstico de neuropatía diabética

La neuropatía diabética se reconoce como la presencia de signos o síntomas de disfunción nerviosa en personas con diabetes luego de excluir otras causas[12]. Es la complicación crónica más frecuente de la diabetes. Afecta al 10% de las personas con diabetes en el momento del diagnóstico y del 40% al 50% pasados 10 años[13].

Incluye un heterogéneo grupo de condiciones: neuropatía difusa (neuropatía sensitivo-motora distal y simétrica, neuropatía autonómica), mononeuropatía y radiculopatía. Frecuentemente es asintomática y menos de un tercio de los médicos reconocen sus signos. Aproximadamente el 26% de las personas adultas con diabetes presentan neuropatía dolorosa[2].

La neuropatía diabética es la complicación microvascular más frecuente y está vinculada al mal control glucémico[14]. Por ello, puede coexistir con otras complicaciones microvasculares, como la retinopatía y la nefropatía diabética.

Habitualmente afecta simétricamente a ambos miembros inferiores (polineuropatía) y pueden describirse tres componentes:

- **Sensitivo:** se manifiesta por alteración/pérdida de la sensibilidad a la presión, tacto o vibración (hipoestesia/anestesia) y/o síntomas asociados como, parestesias u hormigueos en los pies, especialmente nocturnos, hiperestesia (aumento de la sensibilidad), menos frecuentemente alodinia (dolor ante estímulos inocuos).
- **Motor:** el déficit comienza por los músculos propios del pie (atrofia de músculos interóseos y lumbricales que se evidencia con la alteración de la maniobra del abanico) sin compromiso inicial de los músculos externos del pie. Este desequilibrio se manifiesta por caída de los metatarsianos, lo que genera aumento de presión (trauma interno) con el desarrollo de callo y hematoma subyacente. La neuropatía motora también se asocia a dedos en garra, dedos en martillo, dedos superpuestos (*supraductus*), *hallux rigidus* y otras deformidades.
- **Autonómico:** se manifiesta por piel atrófica, seca y caliente, grietas/fisuras, anhidrosis (disminución de la sudoración), dilataciones venosas y *shunts* entre arterias y venas. Su máxima expresión es la neuroartropatía de Charcot.

La neuropatía diabética puede afectar entonces, tanto a las fibras sensitivomotoras del sistema nervioso periférico como a las del sistema nervioso autónomo, lo cual predispone a una peor respuesta al estrés mecánico que provocan las altas presiones plantares. La pérdida de la sensación protectora altera el umbral del dolor con un riesgo elevado de lesión desapercibida, producida por traumatismos internos o externos, especialmente en zonas de hiperpresión plantar como las cabezas de los metatarsianos y/o deformidades osteoarticulares previas (neuropatía motora)[15].

La mayoría de las úlceras del pie, son puramente neuropáticas o neuroisquémicas, siendo estas últimas las causadas por una combinación de neuropatía e isquemia. La enfermedad arterial periférica está presente hasta en un 50% de los pacientes con úlcera de pie diabético y solo un pequeño porcentaje de las úlceras son puramente isquémicas[12].

## Condicional a favor

Calidad de evidencia

**moderada**

2

En personas con diabetes, se sugiere como método de evaluación de la sensibilidad de los pies, el **monofilamento de 10 gramos** para el diagnóstico de la pérdida de la sensación protectora (PSP)/neuropatía diabética sensitiva.

## Condicional a favor

Calidad de evidencia

**baja**

3

En personas con diabetes, cuando el monofilamento de 10 gramos no esté disponible, se sugiere como método de evaluación de la sensibilidad de los pies, la **prueba táctil de Ipswich o el diapasón de 128 Hz** para diagnóstico de la pérdida de la sensación protectora (PSP)/neuropatía diabética sensitiva.

**Comentario R2 y R3:** la neuropatía diabética sensitiva conduce a la pérdida de la sensación protectora, alterando el umbral del dolor con un riesgo elevado de lesión sin que la persona lo note, especialmente en zonas de mayor presión plantar como las cabezas de los metatarsianos y/o deformidades osteoarticulares previas (trauma interno). Además la pérdida sensitiva podría dar lugar a traumatismos externos, con objetos cotidianos como clavos, espinas, tachuelas, piedras, alambres, astillas y hasta elementos del mismo calzado.

Las pruebas para evaluar la pérdida de sensación protectora (PSP) son de presión, tacto o vibración:

- Percepción de la presión: monofilamento de 10 gramos. Se trata de un filamento de nylon unido a un mango que al curvarse aplica una presión constante de 10 gramos. Se aplica perpendicularmente a la superficie de la piel del pulpejo de primer dedo y cabeza de primer y quinto metatarsiano de ambos pies con suficiente fuerza para provocar la curvatura del filamento.
- Prueba táctil de Ipswich: quien evalúa toca suavemente con la punta de su dedo índice, de forma secuencial y sin ejercer presión, la punta del primer, tercer y quinto dedo de ambos pies durante 1 a 2 segundos.
- Percepción de vibración: diapasón de 128 Hz (Hertz o hercios). Es un instrumento metálico en forma de horquilla que al vibrar produce un tono puro. Se aplica en el dorso de la porción proximal de la falange distal del primer dedo del pie, luego de su percusión, con una presión constante.

## Prevención de úlceras de pie diabético

### Condicional a favor

Calidad de evidencia

**baja**

4

En personas con **neuropatía diabética** (sensitiva, motora y/o autonómica) **con o sin antecedente de úlcera** de pie diabético, se sugiere **la atención integral de los pies por un equipo interdisciplinario** porque podría reducir la ocurrencia y recurrencia de úlceras.

**Comentario R4:** el cuidado integral de los pies incluye al menos 2 a 4 consultas al año con un equipo de salud entrenado (que suele incluir al podólogo) cuyos integrantes trabajan en forma colaborativa y pueden aplicar múltiples intervenciones.

### Condicional a favor

Calidad de evidencia

**baja**

5

En personas con **neuropatía diabética** (sensitiva, motora y/o autonómica) **con o sin antecedente de úlcera** de pie diabético, se sugiere según cada caso el **uso de calzado ancho y profundo u ortopédico, plantillas personalizadas** y para los dedos con deformidades el uso de **ortesis** (apoyos u otros dispositivos externos de silicona a medida) para reducir la ocurrencia y recurrencia de úlceras.

#### Comentario R5

**Calzado ancho y profundo:** se aconseja considerar el ancho de todas las partes del pie, que la profundidad sea suficiente para que permita acomodar y mover los dedos del pie libremente sin causar presión en los bordes y empeine y que la longitud interna del calzado sea de 1 a 2 cm más larga que la longitud del pie, medida desde el talón hasta el dedo más largo cuando una persona está de pie.

**Plantillas personalizadas:** se realizan según la pedigrafía de cada persona. La pedigrafía es la imagen de la huella plantar entintada sobre papel del apoyo de los pies desnudos en bipedestación mediante el pedígrafo. Valora las zonas de apoyo, posición y puntos de presión del pie (zonas de hiper e hipo presión), se puede ver si se trata de un pie cavo o plano, con deformidades o no del retropié[16].

**Ortesis/dispositivos externos de silicona:** se utilizan para aliviar fricciones y roces por deformidades entre los dedos y con el calzado. Por ejemplo: anillos y fundas digitales, tubos recortables, separadores (pueden realizarse a medida por un podólogo u ortesista a partir de silicona blanda moldeable).

## Tratamiento de úlcera de pie diabético (UPD)

La UPD es una solución de continuidad de la piel del pie que abarca desde afectación mínima de la epidermis y parte de la dermis, hasta heridas profundas que pueden llegar al hueso. Se caracterizan por su cronicidad. Suelen implicar un impacto en la calidad de vida y en la morbimortalidad de las personas con diabetes.

La UPD neuropática plantar es consecuencia del trauma interno (hiperpresiones locales) y externo (con objetos cotidianos como clavos, espinas, tachuelas, piedras, alambres, astillas y hasta elementos del mismo calzado), consecuencia de la neuropatía diabética sensitiva. La neuropatía autonómica se asocia a sequedad de la piel, anhidrosis, grietas y fisuras, y aumento de temperatura con dilataciones venosas. La neuropatía motora favorece el desarrollo de áreas de hiperpresión.

La meta del tratamiento de UPD es el cierre de la herida[17]. El objetivo es tratar la UPD en un estadio precoz y realizar un seguimiento cercano reevaluando las opciones terapéuticas, para un cierre temprano[18].

Los componentes del tratamiento de la UPD son:

- **Tratar los procesos patológicos subyacentes** (ej. deformidades, callos, onicomicosis, etc).
- **Garantizar una irrigación sanguínea adecuada.**
- Realizar el **cuidado local de la úlcera:** recomendaciones 6 y 8.
- **Descargar la lesión:** recomendaciones 9 a 12.

En esta sección se presentan las recomendaciones para el tratamiento de las UPD neuropáticas, no infectadas o con infección leve (compromiso hasta piel y tejido celular subcutáneo y/o eritema igual o menor a 2 cm de diámetro) sin isquemia, acordes al primer nivel de atención.

NO SE ABORDAN las UPD muy extensas y/o profundas (lesión que atraviesa la dermis y llega a las fascias, el músculo, el tendón o hueso), ni aquellas úlceras con signos clínicos de infección moderada (compromiso de estructuras más profundas que la piel y el tejido celular subcutáneo, presencia de trayecto linfangítico, fascitis, compromiso tendinoso, osteomielitis, artritis séptica, absceso y, en las cuales, el eritema es mayor a 2 cm desde el margen de la herida) ni severa (compromiso sistémico); ni aquellas con sospecha de causa isquémica, ya que se encuentra fuera de los alcances de esta GPC.

### Cuidado local de la úlcera

#### En cada curación:

1. **RETIRAR LA CURACIÓN ANTERIOR:** humedecer las gasas y vendajes con agua potable o solución fisiológica para retirarlos de forma no traumática.
2. **REALIZAR LA LIMPIEZA DE LA ÚLCERA Y PIEL CIRCUNDANTE:** lavar la úlcera con solución fisiológica o agua potable (NO UTILIZAR rutinariamente agua oxigenada, alcohol, iodopovidona, clorhexidina 4%).

3. **OBSERVAR LECHO Y BORDES:**

- Evaluar la necesidad de desbridamiento y seleccionar el producto para la cura húmeda en base a la valoración de cuatro elementos (nemotécnica en inglés *TIME*):
- las características del **tejido del lecho** (*Tissue*),
- la presencia de **infección** (*Infection*),
- la presencia de **exudado/desecación** (*Moisture*),
- las características de los **bordes** (*Edge*).

4. **VALORAR Y ANOTAR** en la historia clínica el tamaño, profundidad y ubicación de la úlcera.

## Condicional a favor

Calidad de evidencia

**moderada**

6

En presencia de **úlcera neuropática de pie diabético no complicada** que presenta tejidos no viables/desvitalizados, se sugiere el **desbridamiento por profesional entrenado, ya sea cortante del lecho y bordes y/o utilizar productos desbridantes en el lecho (autolíticos o enzimáticos) como cura húmeda** para favorecer el cierre de la úlcera.

**Comentario R6:** el desbridamiento es el conjunto de acciones dirigidas a retirar todos los tejidos y materiales no viables/desvitalizados que pueden estar presentes en el lecho y borde de la herida.

**LECHO:**

- **Escaras:** tejido negro desecado secundario a isquemia cutánea de cualquier origen.
- **Esfacelo:** tejido desvitalizado húmedo, friable y viscoso.
- **Fibrina:** tejido amarillento de adherencia firme al lecho de la herida, derivado de la proteína generada en exceso durante el proceso inflamatorio.

**BORDES:**

- Hiperqueratosis.

**TIPO DE DESBRIDAMIENTO**

La elección del tipo o técnica de desbridamiento a usar dependerá de las destrezas del médico, de la disponibilidad de los insumos, de la ubicación de la úlcera y de las preferencias del paciente.

- Cortante en consultorio o pie de la cama (lecho y bordes):
  - a. realizar antisepsia del lecho de la herida,
  - b. retirar el tejido necrótico y desvitalizado con tijera iris curva u hoja de bisturí de preferencia número 15,
  - c. volver a realizar antisepsia y proceder a la cura húmeda.

Realizar el desbridamiento cada una a cuatro semanas.

**IMPORTANTE:** sólo realizarlo si se cuenta con un adecuado flujo sanguíneo en miembros inferiores. **EN AUSENCIA DE PULSOS PEDIOS Y TIBIALES POSTERIORES** (o en presencia de signos de isquemia como eritrocianosis, piel fina y fría, ausencia de vello, etc) **NO REALIZAR DESBRIDAMIENTO CORTANTE.**



- Ungüentos o cremas desbridantes (lecho):
  - Enzimático: colagenasa.
  - Autolítico: hidrogel, hidrocoloides, hidrofibras.

Los bordes en buen estado que no presentan tejidos/materiales para remover, no tienen que desbridarse. Por el contrario, es necesario cuidarlos ya que son los sitios de avance para la reepitelización (células sanas con posibilidad de multiplicarse y cubrir la herida), asimismo también es necesario proteger la piel circundante. Para ello:

- lavar con solución fisiológica o agua potable y jabones cremosos,
- evitar antisépticos citotóxicos como iodopovidona, nitrofurazona, peróxido de hidrógeno (agua oxigenada), alcohol, entre otros,
- usar cremas de barrera cutánea:
  - ante exceso de humedad: pastas (pasta al agua, pasta lassar) o acrilatos en aerosol,
  - en presencia de sequedad (xerosis): hidratar con cremas relipidificantes (ácidos grasos) o vaselina sólida.

## Cura húmeda

La cura húmeda consiste en mantener el lecho de la herida aislado del exterior proporcionándole un medio húmedo adecuado, con control del exudado sin macerar los bordes.

La cura húmeda se utiliza para la mayoría de las úlceras, excepto aquellas con necrosis seca (úlceras isquémicas) en las cuales se colocan gasas embebidas en alcohol sobre el lecho y luego se venda, para promover la desecación del tejido (cura seca) y evitar la proliferación de microorganismos en contexto de irrigación comprometida.

---

### Fuerte a favor

Recomendación

**primordial**  
(*motherhood statement*)



En presencia de úlcera neuropática de pie diabético se recomienda realizar cura húmeda para favorecer el cierre de la úlcera.



## Condicional a favor

Calidad de evidencia

**baja**



En presencia de úlcera neuropática de pie diabético se sugiere realizar cura húmeda con alguna de las siguientes opciones, considerando las características de la lesión, disponibilidad, costos, preferencias del paciente y tipo de dispositivo de descarga a usar, para favorecer el cierre de la úlcera, teniendo en cuenta que presentan eficacia similar:

- Crema con colagenasa.
- Hidrogel.
- Apósitos/ planchas de alginato de calcio.
- Apósitos de hidrofibras.
- Apósitos de colágeno.
- Miel tópica estéril de elaboración farmacéutica.
- Agentes antimicrobianos (apósito no adherente de iodopovidona, plata).
- Apósitos de hidrocoloide.

### Comentario R8

#### Control del exudado

- En presencia de aumento del exudado, usar apósitos absorbentes como alginato de calcio, hidrofibra.
- Si el lecho está desecado, aportar humedad, por ejemplo, con hidrogeles.

#### Cuidado de los bordes y la piel circundante

- Si están macerados, utilizar pasta al agua, pasta lassar, etc.
- Si están resecos/desecados, utilizar vaselina sólida, cremas relipidificantes, etc.
- Si presentan hiperqueratosis: desbridamiento cortante o colocar crema con urea al 20%.

El cierre de la úlcera no siempre se logra con un solo producto y según la evolución puede ser necesario ir rotando entre diferentes opciones acorde al exudado, presencia de infección u otras características.

Al finalizar cada curación, en caso de no utilizar apósitos comerciales, cubrir con gasa y luego vendar.

Las úlceras infectadas (se definen por la presencia de al menos dos de los siguientes: edema/induración local, eritema mayor a 0.5 cm alrededor de la herida, dolor o aumento de sensibilidad local, secreción purulenta, aumento de temperatura local) requieren del uso de antibióticos sistémicos[19].

## Descarga

Las deformidades de los pies concomitantes con la neuropatía diabética, generan áreas de hiperapoyo con aumento de la presión o fricción al apoyar los pies. Al no ser percibidas por la persona debido a la pérdida de sensibilidad protectora, pueden aparecer áreas de hiperqueratosis, callos o helomas. A su vez, los callos se comportan como un cuerpo extraño que incrementa la presión sobre la superficie cutánea, pudiendo generar una hemorragia subcutánea y finalmente una úlcera de pie diabético (UPD). La persistencia de la presión sobre la úlcera impide su cierre[20].

### Fuerte a favor

Calidad de evidencia

**moderada**



En presencia de **úlcera neuropática plantar de pie diabético** se recomienda el uso de **descarga** para favorecer el cierre de la úlcera.

**Comentario R9:** en presencia de UPD, la descarga se realiza con dispositivos (yeso de contacto total, bota tipo *Walker*, sandalias terapéuticas) que tienen la finalidad de aliviar la tensión mecánica o presión, evitando que el área de la úlcera apoye al pisar y/o caminar, para facilitar el cierre de la lesión. El método de inmovilización/descarga necesita adaptarse a los recursos disponibles, las habilidades del efector, características del producto a utilizar en la cura húmeda, costos y la adherencia de la persona con UPD.

Además del dispositivo de descarga, se requiere una interfaz apropiada (ej. fieltro de descarga, plantilla de descarga selectiva, de no estar disponibles se puede añadir una plantilla personalizada), para que las presiones se distribuyan adecuadamente y se reduzcan en la localización de la úlcera. Considerar, según el caso, balancear la diferencia de altura del pie contralateral.

Los dispositivos de descarga, generalmente requieren del uso de asistentes de la marcha (bastones, andadores y muletas), que sirven para facilitar la marcha aumentando la estabilidad al ampliar la base de sustentación y/o reducir la carga sobre uno o ambos miembros inferiores.

### Condicional a favor

Calidad de evidencia

**moderada**



En presencia de **úlcera neuropática plantar de pie diabético**, se sugiere realizar **descarga con dispositivos no removibles** hasta la rodilla: bota de yeso de contacto total o bota tipo *Walker* con uso no removible (ej. que cierre con precinto y solamente retirar para realizar las curaciones), para favorecer el cierre de la úlcera.

#### Comentario R10:

- **Bota de yeso de contacto total:** es un molde de yeso y fibra de vidrio mínimamente almohadillado que mantiene un contacto total con toda la planta del pie, el tobillo y la pierna[21]. Requiere de un/una profesional de traumatología con entrenamiento específico para su realización y cambios frecuentes (ej. cada 5 a 7 días inicialmen-

te y luego cada 2 a 3 semanas) para realizar las curaciones de la lesión, por lo cual es importante la adherencia al tratamiento por parte de la persona con UPD. En general requiere complementarse con muletas como asistentes de la marcha.

- **Bota tipo Walker o similar hasta la rodilla (con uso no removible):** se trata de ortesis funcionales para pie y tobillo que inmovilizan como un yeso, con la ventaja de que permiten el movimiento controlado del tobillo y son más cómodas y ajustables (ej. velcro). Requieren explicar al paciente y familiares como colocar la bota Walker, evitando que la piel se mantenga húmeda y sin generar decúbito (apoyo inadecuado).

Tener en cuenta que con los dispositivos de descarga no removibles se requieren curaciones semanales, por lo que, según el exudado que presente la herida, se elegirá el principio activo o apósito. Existen productos que por sus características pueden dejarse en el lecho hasta 7 días (ej. apósitos de hidrocoloide, hidrofibra, miel).

Sus contraindicaciones son:

- infección leve más isquemia leve,
- infección moderada a grave,
- isquemia moderada a grave (índice tobillo/brazo menor a 0,55)
- úlceras muy exudativas.

## Condicional a favor

Calidad de evidencia

**moderada**

11

En presencia de **úlceras neuropáticas plantar** de pie diabético, cuando **esté contraindicado o no sea tolerado el dispositivo no removible** o ante necesidad de cura húmeda frecuente, se sugiere ofrecer el uso de una **bota tipo walker hasta la rodilla con uso removible** para favorecer el cierre de la úlcera.

**Comentario R11:** es importante no pisar nunca con el pie que tiene la úlcera. Remover la bota tipo Walker para curación, higiene y eventualmente para dormir, siempre que se recoleque antes de deambular.

**La isquemia severa es la principal contraindicación de la bota tipo Walker hasta la rodilla con uso removible.** Esta situación requiere una **derivación urgente al tercer nivel** de atención.

## Condicional a favor

Calidad de evidencia

**baja**

12

En presencia de **úlceras neuropáticas plantar** de pie diabético, cuando los dispositivos de descarga removibles hasta la rodilla estén contraindicados, no sean tolerados o no estén disponibles, se sugiere el uso de sandalias terapéuticas **con taco de descarga** según la localización plantar de la lesión; y de encontrarse disponible, con **fieltro de descarga**, para favorecer el cierre de la úlcera.

**Comentario R12:** el uso de sandalias terapéuticas requiere complementarse con el uso de un bastón. Cuando los déficits son muy importantes se preferirán las muletas (o andadores). La ubicación del taco de descarga depende de la localización de la úlcera (taco anterior para lesiones de retropié y taco posterior para lesiones del antepié).

## Condicional a favor

Calidad de evidencia

**muy baja**

13

En presencia de **úlceras neuropáticas** de pie diabético de ubicación **no plantar** se sugiere el uso de algún dispositivo (calzado, ortesis, etc.) que limite el roce/fricción para favorecer el cierre de la úlcera.

**Comentario R13:** ver comentario R5.

### Neuropatía diabética dolorosa

La neuropatía diabética dolorosa puede estar asociada a diferentes síndromes clínicos: neuropatía sensitiva distal, polirradiculopatías, mononeuropatías craneales o periféricas, mononeuropatías múltiples.

La neuropatía diabética sensitiva distal es la más frecuente, presenta afectación difusa, habitualmente con compromiso simétrico de ambos miembros inferiores (MMII). Sus manifestaciones pueden ser:

- **con alteración/pérdida de la sensibilidad** a la presión, tacto o vibración (hipoestesia/anestesia), y/o
- **dolorosa**, que se manifiesta con un síndrome crónico de disconfort con síntomas como entumecimiento, parestesias u hormigueos en los pies, especialmente nocturnos, dolor quemante o lancinante, hiperestesia (aumento de la sensibilidad), menos frecuentemente alodinia (dolor ante estímulos inocuos). Se estima que afecta al 26% de las personas con diabetes[22].

El dolor en la neuropatía diabética dolorosa es el resultado de la integración de dos sensaciones:

- la dimensión física o sensorial,
- la dimensión psíquica o afectiva-emocional que genera repulsión y rechazo inmediato con deseo de escapar del estímulo rápidamente, y consecuencias tardías del daño que generan conductas emocionales de frustración, ansiedad y depresión que alteran la percepción sensorial y aportan elementos complejos y de amplificación que suelen dificultar la terapia cuando el dolor permanece durante largo tiempo[23]. Provoca gran sufrimiento, altos grados de invalidez e importante deterioro de la calidad de vida.

## Condicional a favor

Calidad de evidencia

**moderada**

14

En personas con **neuropatía diabética con síntomas incipientes**: dolor, parestesias, quemazón y/o entumecimiento **leves**, se sugiere iniciar tratamiento con **ácido tióctico**, para disminuir la intensidad de estos síntomas.

**Comentario R14:** la dosis recomendada es 600 mg/día por vía oral, ya que dosis superiores no produjeron una mejora adicional y provocaron efectos secundarios (náuseas, vómitos y mareos).

## Fuerte a favor

Calidad de evidencia  
**moderada**

15\*

En personas con **neuropatía diabética dolorosa moderada a severa**, se recomienda iniciar tratamiento con **alguna de las siguientes opciones: pregabalina, gabapentina, amitriptilina, duloxetina**, para disminuir la intensidad del dolor y mejorar la calidad del sueño vinculada al dolor, teniendo en cuenta características clínicas, perfil de seguridad, preferencias individuales y costos.

**Comentario R15:** pocas personas tienen un alivio completo del dolor con cualquier tratamiento y se considera una respuesta clínicamente significativa a una reducción del 30% al 50% respecto del dolor basal.

Estas opciones farmacológicas requieren titulación creciente, generalmente semanal. Los incrementos de dosis se progresan, preferentemente, con la toma de las últimas horas de la tarde o al acostarse.

Dosis:

- **Pregabalina:** análogo del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), anticonvulsivante y analgésico: se inicia con 25 a 75 mg/día (preferentemente vespertina), luego 150 mg/día con incrementos progresivos según equilibrio entre alivio del dolor y efectos adversos, pudiendo alcanzar hasta 300 a 600 mg/día divididas en dos a tres tomas diarias. A diferencia de la dosis de 300 mg, la dosis de 600 mg presentó aumento de la tasa de abandono en los ensayos clínicos en los que fue evaluada. La dosis se ajusta según índice de filtrado glomerular estimado (FGe).  
Efectos adversos más frecuentes: edema, mareos y somnolencia.  
La mejoría del dolor puede manifestarse desde la primera hasta la quinta semana. Además, podría mejorar la calidad del sueño relacionada con el dolor.
- **Gabapentina:** análogo del GABA, anticonvulsivante y analgésico. Se inicia con 300 mg/día, repartidos en 3 tomas, con incrementos progresivos, según equilibrio entre alivio del dolor y efectos adversos, pudiendo alcanzar hasta 600 a 900 mg/día repartido en tres tomas. La dosis se ajusta según FGe.  
Efectos adversos más frecuentes: mareos y somnolencia.
- **Amitriptilina:** antidepresivo tricíclico. Se inicia con 10 a 25 mg/día[24], con incrementos progresivos, según equilibrio entre alivio del dolor y efectos adversos hasta 100 mg/día, preferentemente antes de acostarse.  
Efectos adversos: somnolencia y mareos. Además, presenta frecuentes efectos adversos anticolinérgicos sobre todo en personas mayores de 60 años (hipotensión ortostática, constipación, boca seca, palpitaciones, retención urinaria), puede asociarse a aumento del apetito, cambios en el electrocardiograma, agranulocitosis y alucinaciones.  
Contraindicaciones: bloqueo cardíaco, arritmias, infarto agudo de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca, consumo de cisapride o de inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO).  
**No indicar amitriptilina en presencia de glaucoma, hipotensión ortostática, síncope o enfermedad cardiovascular y solicitar electrocardiograma previo a su inicio.**

- **Duloxetina:** antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Se inicia con 30 mg/día una vez al día y se incrementa hasta 60 mg/día.

Efectos adversos más frecuentes: somnolencia, mareos, náuseas, diarrea y fatiga. Contraindicaciones: uso de inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO: selegilina, rasagilina), glaucoma de ángulo estrecho no controlado, insuficiencia hepática, enfermedad renal con FGe menor o igual a 30 mL/min, menores de 18 años, uso de inhibidores potentes de la CYP1A2 (erlotinib, fluvoxamina, fluoroquinolonas), hipertensión no controlada.

**La duloxetina y la pregabalina son las opciones farmacológicas de mayor costo.**

## Condicional a favor

Calidad de evidencia

**moderada**

16

En personas con neuropatía diabética dolorosa se sugiere **ante intolerancia o ineficacia del tratamiento inicial, alternar entre las cuatro opciones preferenciales de inicio** (pregabalina, gabapentina, amitriptilina, duloxetina) hasta lograr, con alguna de ellas, disminución de la intensidad del dolor y mejora de la calidad del sueño vinculada al dolor, teniendo en cuenta características clínicas, perfil de seguridad, preferencias individuales y costos.

**Comentario R16:** el tiempo para alcanzar la respuesta máxima varía de un medicamento a otro, pero en general se requiere una prueba de dos a tres meses para evaluar el efecto. Para rotar entre las opciones suspender la que no es tolerada/efectiva e iniciar gradualmente con una de las tres restantes y considerar cambiar nuevamente si el segundo y el tercer medicamento que se prueban tampoco son efectivos o no se toleran.

El abordaje del dolor neuropático que no alivia con las opciones recomendadas, excede los alcances y objetivos de la presente guía y requiere de un abordaje especializado en el segundo/tercer nivel de atención.

## Fuerte en contra

Calidad de evidencia

**moderada**

17\*

En personas con neuropatía diabética dolorosa se recomienda **no usar analgésicos opioides** (ej. tramadol, morfina) como **tratamiento crónico** ya que si bien tienen eficacia, presentan potencial desarrollo de tolerancia, dependencia y abuso con aumento de la mortalidad.

**Comentario R17:** los opioides ofrecen buena analgesia, pero con riesgo de efectos adversos serios como el aumento de la mortalidad tanto ligada como no ligada a sobredosis. También se reconoce el alto costo de todo el proceso de dependencia y de su deshabitación.

## Fuerte a favor

Calidad de evidencia

**moderada**

18

En personas con **neuropatía diabética dolorosa** se recomienda usar el analgésico opioide tramadol en forma **transitoria**, como tratamiento de **rescate** ante exacerbaciones del dolor o de ser necesario, al inicio del tratamiento o durante la rotación entre las opciones de terapéutica basal, para aliviar la intensidad del dolor hasta que el fármaco elegido alcance su efecto pleno.

**Comentario R18:** tramadol es un analgésico opioide atípico, agonista puro no selectivo de los receptores  $\mu$  (mu),  $\kappa$  (kappa) y  $\delta$  (delta), aumenta la liberación de serotonina e inhibe la recaptación de norepinefrina. La dosis habitual es 50 mg 1 a 4 veces por día. Dosis máxima: 400 mg/día.

Puede combinarse como rescate con tratamiento basal con pregabalina o con gabapentina, tener precaución con la amitriptilina por mayor riesgo de sedación y no combinar con duloxetina dado que aumenta la vida media del tramadol.


Efectos adversos: náuseas y vómitos, constipación, mareos, cansancio, hiperhidrosis, trastornos psiquiátricos; aumento de la mortalidad vinculado al uso crónico. El aumento de la mortalidad por uso crónico de opioides no sólo está ligado a la sobredosis, por lo cual se restringe su uso como estrategia de rescate del dolor.

Contraindicaciones: uso de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) en los últimos 14 días, epilepsia no controlada, tratamiento concomitante por abstinencia de narcóticos. Evitar opioides ante antecedente/presencia de otras dependencias como alcoholismo o adicción/abuso de sustancias. Evitar, ante la presencia de padecimientos mentales como trastornos de ansiedad y depresión.

## Estrategias para facilitar la aplicación de las recomendaciones

La educación para el automanejo y el adecuado control glucémico, son aspectos centrales en la prevención de las complicaciones microvasculares de la diabetes.

La GPC Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 recomienda[1]:



**Alcanzar y sostener metas individualizadas de hemoglobina glicosilada (HbA1c)** para reducir complicaciones microvasculares y probablemente contribuir a la reducción de las macrovasculares:

- como **meta general de control glucémico** alcanzar **HbA1c de 7%**;
- considerar **metas más exigentes, HbA1c cercana a 6,5%**:
  - menos de 10 años de evolución de la DM2, expectativa de vida mayor a 10 años, sin comorbilidades ni complicaciones (mientras no presenten hipoglucemias y solo utilicen antidiabéticos con bajo riesgo de hipoglucemias: metformina, pioglitazona, iDPP4, iSGLT2, aGLP1), para alcanzar un mejor balance entre los beneficios y los riesgos;
- en quienes alcancen valores de HbA1c menores a su meta individualizada, no experimenten hipoglucemias, y utilicen solo antidiabéticos con bajo riesgo de hipoglucemias para lograrlo, se sugiere alentarlos a mantenerse así, para alcanzar un mejor balance entre los beneficios y los riesgos;
- Considerar **metas más flexibles** con valores de **HbA1c cercanos a 8%**, para alcanzar un mejor balance entre los beneficios y los riesgos en:
  - personas mayores con fragilidad y/o funcionalmente dependientes,
  - comorbilidades significativas,
  - expectativa de vida menor a 10 años,
  - alto riesgo de las consecuencias de las hipoglucemias: hipoglucemias severas recurrentes, hipoglucemias desapercibidas, dificultad para reconocer o comunicar la presencia de hipoglucemia (ej. capacidad de comprensión disminuida), personas que conducen medios de transporte o manejan maquinarias como parte de su trabajo y requieren fármacos con riesgo aumentado de hipoglucemias.

Para la mayoría de las personas con DM2 la meta de control glucémico de 7% contempla un buen equilibrio entre prevenir complicaciones y evitar hipoglucemias. Metas muy estrictas podrían aumentar la mortalidad. En personas adultas con DM1 se contemplan las mismas metas de control glucémico que en DM2[24].



**Brindar educación diabetológica para el automanejo (EDAM)**

- 10 a 12 hs de educación diabetológica, preferentemente dentro del primer año del diagnóstico, de modo individual o grupal (o combinaciones) y
- un refuerzo anual de 2 a 4 hs.



A cargo de un equipo de salud capacitado, para mejorar el control glucémico, reducir las complicaciones y la mortalidad. Considerar la participación de personas cuidadoras, cuando las condiciones de salud de la persona con DM así lo requieran.

La EDAM propone, como estrategia pedagógica, una modalidad interactiva, complementada con material impreso, ejercicios prácticos, contenido audiovisual, estrategias para la colaboración con el proceso de toma de decisiones, la aplicación de técnicas orientadas a la resolución de problemas y el logro de cambios en el comportamiento y mantenimiento de los mismos en el tiempo.

La EDAM contribuye al buen control glucémico y muy probablemente reduzca el riesgo de úlceras y amputaciones en personas con diabetes.

Las asociaciones de pacientes proveen redes de información y apoyo para las personas con diabetes y sus familias. Integrarse a estas entidades puede favorecer el empoderamiento de las personas con diabetes en la gestión de su tratamiento.

Los contenidos educativos sobre los cuidados cotidianos de los pies incluyen: cómo revisar y realizar la higiene de los pies a diario, los cuidados habituales de la piel y las uñas, así como las características y modo de uso de medias y zapatos.

## Estrategias para facilitar la aplicación de las recomendaciones **1 a 18**

### **Evaluación periódica de los pies**

Durante el control periódico es necesario evaluar: el grado de control glucémico, presencia de otras complicaciones microvasculares (retinopatía y enfermedad renal), de complicaciones macrovasculares (ej. enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica) y factores de riesgo de desarrollarlas (obesidad, hipertensión arterial, consumo de tabaco y alcohol), y amputaciones en miembros inferiores.

A su vez es importante indagar por el antecedente de UPD previas, internaciones recientes, determinantes sociales, el cuidado cotidiano de los pies y la presencia de dolor.

La inspección requiere ser realizada sin calzado, medias ni vendajes con el propósito de identificar problemas activos del pie y factores de riesgo (piel reseca y engrosada, grietas o fisuras, callos, ampollas, úlceras, micosis interdigital, afectación de uñas, deformidades óseas, signos de neuropatía y de enfermedad arterial periférica), atendiendo a su vez a la higiene de los pies, el corte de uñas, las medias y el calzado.

Ante presencia de dolor identificar si es neuropático o isquémico:

- **Dolor neuropático:** es un dolor de reposo, intenso, de predominio nocturno, de tipo punzante, quemante o lancinante, bilateral, distal y simétrico. Cede o mejora con la marcha y apoyando el pie en superficie fría.
- **Dolor isquémico:** aumenta con el frío y con la marcha. Causa claudicación intermitente, es decir que aparecen con la marcha o ejercicio y alivia con unos minutos de descanso. Si se presenta en decúbito, cede o mejora con los pies colgando de la cama y puede empeorar al elevar los miembros inferiores.

Aprovechar cada consulta para reforzar contenidos de educación para el cuidado cotidiano de los pies: higiene adecuada y revisión diaria de los pies en busca de lesiones, edema o cambio de coloración, cuidado de la piel y corte de uñas, uso de medias y calzado adecuado y consejos para prevenir quemaduras y otras lesiones.

EN EL CANAL DE YOUTUBE DEL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN se encuentra disponible un VIDEO DE CUIDADOS DE LOS PIES EN PERSONAS CON DIABETES.

→ <https://www.youtube.com/watch?v=jz55iS-ZrM4&t=19s>

Actualmente está en desarrollo la **Red Nacional de Manejo del Pie Diabético**, que propone intervenciones para los diversos niveles de atención y tiene como principales objetivos:

- **Mejorar el diagnóstico y detección precoz del pie diabético (PD) en el primer nivel de atención (PNA).**
- **Crear una Red de derivación oportuna de la persona con PD, entre diferentes niveles de atención.**
- **Implementar un sistema de Teleasistencia en PD, que facilite el diagnóstico, tratamiento y seguimiento a distancia entre diferentes unidades y con centros de referencia del país.**

Para ampliar en aspectos prácticos que faciliten la implementación de estas recomendaciones puede consultarse nuestro documento

→ **"Pautas para la Prevención y el Abordaje Ambulatorio del Pie Diabético"** disponible en el banco de recursos de la web del Ministerio de Salud de la Nación.



# SECCIÓN NEFROPATÍA DIABÉTICA

Detección y manejo

## SECCIÓN NEFROPATÍA DIABÉTICA

### Detección y manejo

La glucemia elevada favorece la hiperfiltración y cambios morfológicos en los riñones que provocan un aumento lento y progresivo de la excreción de albúmina en la orina (albuminuria), daño a los podocitos y pérdida de la superficie de filtración con caída del FGe, que puede evolucionar a enfermedad renal crónica (ERC) terminal, ingreso a diálisis y/o trasplante[2]. La nefropatía diabética es la principal causa en nuestro país de ERC terminal y requerimiento de trasplante[8]. La ERC se define con FGe igual o menor a 60 ml/min y/o presencia de albuminuria mayor a 30 mg/g por más de 3 meses. La estadificación incluye las categorías de FG y la cuantificación de la albuminuria (figura 1).

La nefropatía diabética presenta un curso generalmente asintomático, siendo un factor que aumenta sustancialmente la morbimortalidad cardiovascular.

Los factores de riesgo modificables asociados con el desarrollo de nefropatía diabética son la hipertensión arterial, la falta de control glucémico, la dislipemia y el tabaquismo; los no modificables son los años de duración de la diabetes, la edad, etnia y perfil genético[30].

### Detección de nefropatía diabética

#### Fuerte a favor

Recomendación

**primordial**  
(*motherhood statement*)

19\*

En personas con diabetes se recomienda la **evaluación periódica** de la función renal para la detección precoz de la nefropatía diabética.

#### Condiciona a favor

Calidad de evidencia

**baja**

20

En personas con diabetes se sugiere la **realización de la relación albúmina/creatinina en orina matinal (RAC) y el índice de filtrado glomerular estimado (FGe)** de manera anual para diagnóstico y seguimiento de la nefropatía:

- desde el diagnóstico en DM2,
- a partir de los 5 años del diagnóstico en DM1,

o con mayor frecuencia de acuerdo al grado de deterioro de la función renal, presencia de comorbilidades, interurrencias, cambios en el tratamiento u otras razones clínicas.

**Comentario R20:** esta recomendación aplica a población de 18 años y más acorde a los alcances y objetivos de la presente GPC.

El diagnóstico de DM1 habitualmente no pasa desapercibido ya que la enfermedad se manifiesta de forma aguda con signos y síntomas. En cambio, la DM2 suele presentarse de forma asintomática, lo que favorece el diagnóstico tardío.

El desarrollo y progresión de la albuminuria y el deterioro del filtrado glomerular son generalmente lentos y típicamente se instalan pasados los 5 años de evolución de la diabetes por lo que en personas con DM1 parece razonable solicitar las pruebas a partir de los 5 años del diagnóstico.

La DM2 suele detectarse cuando lleva varios años de evolución y una proporción significativa de pacientes ya ha desarrollado alguna complicación microvascular, por lo que se justifica la búsqueda activa de nefropatía diabética a partir del diagnóstico.

Los estadios 3b a 5 de la enfermedad renal crónica (ERC), la presencia de albuminuria A3 (mayor a 300 mg/g) y/o la aparición de otros marcadores de daño renal como microhematuria persistente, requieren el seguimiento conjunto con el nefrólogo y se encuentran fuera de los alcances de la presente guía (figura 1).

#### **Determinación de la función renal**

- **Filtrado glomerular medido (FGm):** es considerado el mejor parámetro para evaluar la función renal. Si bien existen varios métodos para medirlo con exactitud, no se aplican en la práctica clínica por su complejidad y alto costo. Se utilizan en su reemplazo, fórmulas que integran la creatinina plasmática (CrP) a otros parámetros y permiten estimar el FG (FGe) en ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

**El FGe por fórmula MDRD-4:** está basado en CrP, edad, género y etnia, y existen calculadoras en línea que arrojan el resultado ingresando estas variables.

**FGe por fórmula MDRD-4:**  $186 \times (\text{CrP})^{-1,154} \times (\text{edad})^{0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si etnia negra})$ .

En personas mayores de 70 años y personas con obesidad grado 3 o desnutrición la fórmula MDRD puede sub o sobrevalorar el FG.

Para mayores de 70 años podría ajustarse mejor la fórmula CKD-EPI.

La fórmula MDRD es sugerida cuando la determinación de CrP se ha realizado con un método no estandarizado. En nuestro país, los laboratorios de análisis clínicos podrían utilizar métodos no estandarizados, por lo que se sugiere usar esta fórmula.

Cuando se obtenga la CrP por métodos estandarizados, se sugiere utilizar CKD-EPI.

Ante dudas de los resultados con fórmulas se puede solicitar un clearance de creatinina con orina de 24 hs

La CrP no debe evaluarse aisladamente como método de funcionalidad renal, ya que el FGe puede descender significativamente antes de que se alteren los valores de creatinina plasmática.

No ingerir carne en las 12 hs previas a la realización del FGe. Cuando se solicite la determinación de creatininemia, el laboratorio debe reportar el FGe

- **Relación albúmina/creatinina en orina (RAC):** si bien la albuminuria de 24 hs es el patrón de referencia, presenta como principal limitación, la imposibilidad de constatar que la recolección se haya realizado de manera correcta, por lo que la RAC en una muestra de orina matinal es un método de valor para identificar albuminuria. La presencia de albuminuria (albuminuria igual o mayor a 30 mg/g) requiere su confirmación con una segunda prueba realizada luego de 3 meses, porque pueden presentarse elevaciones transitorias. En los casos en que la primera RAC es patológica y la segunda normal, solicitar una tercera muestra confirmatoria. La RAC presenta mayor sensibilidad que la relación proteína/creatinina en orina matinal, sin embargo este último puede ser un método válido en contextos de difícil acceso. Valores de proteína/creatinina en orina entre 150 a 500 mg/g, serían equivalentes a valores de RAC de 30 a 300 mg/g.

*Causas de elevaciones transitorias de la albuminuria:* sesión reciente de ejercicio intenso, infección urinaria, síndrome febril, insuficiencia cardíaca congestiva descompensada, hiperglucemia aguda, elevación aguda de la presión arterial.

## Manejo de la nefropatía diabética

### Condicional a favor

Calidad de evidencia

**baja**

21

En personas adultas con **diabetes y albuminuria persistente** mayor a 30 mg/g (en dos determinaciones por más de 3 meses) **sin HTA** se sugiere el uso de Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI) para disminuir o revertir la albuminuria, reducir la progresión a macroalbuminuria con posible beneficio en reducir el aumento de la creatininemia.

**Comentario R21:** al iniciar o aumentar la dosis de IECA (ej. enalapril) o ARAII (ej. losartán), monitorear los cambios en la presión arterial (PA), creatininemia, y potasio sérico entre las 2 a 4 semanas.

Continuar con IECA o ARAII salvo que la creatininemia aumente más del 30% dentro de las primeras 4 semanas de inicio o al aumentar la dosis. En el seguimiento, monitorear en forma continua la tolerancia y los efectos adversos. Las personas con albuminuria A3 (mayor a 300 mg/g) y aquellas con FGe menor a 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> requieren seguimiento conjunto con nefrología y se encuentran fuera de los alcances de la presente guía.

### Recomendación extrapolada

En personas **con diabetes que presentan hipertensión arterial (HTA)** con o sin nefropatía diabética, la GPC nacional de prevención, diagnóstico y tratamiento de hipertensión arterial (2019), recomienda:

→ INICIAR EL TRATAMIENTO de la HTA con IECA a dosis media (ejemplo: enalapril 10 mg c/12hs) o bien, antagonistas de los receptores de ARAII a dosis media (ejemplo: losartán 50 mg/día) y

→ MANTENERLOS, si se requiere INTENSIFICAR:

- IECA + antagonistas cálcicos del grupo dihidropiridinas (AC-D, ej. amlodipina) o
- IECA + diuréticos del grupo tiazida o simil tiazida (TZ/STZ, ej. hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida) o
- ARAII + AC-D o
- ARAII + diurético (TZ/STZ).

Este enfoque antihipertensivo es efectivo para alcanzar el control de la PA, reducir infartos agudos de miocardio, accidentes cerebrovasculares y muerte con beneficios adicionales en reducción de albuminuria-proteinuria y/o disminución de la caída del filtrado glomerular (ver tablas 5 a 7).

Para ampliar sobre diagnóstico y manejo de la HTA en personas con diabetes, consultar la GPC nacional sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial 2019[31].

## Condicional a favor

Calidad de evidencia

**moderada**

22

En personas adultas con diabetes mellitus 2 que presentan **nefropatía diabética en tratamiento con IECA/ARAII** y no alcanzan meta individualizada de HbA1c con el tratamiento antidiabético instaurado, se sugiere incluir un iSGLT2, para favorecer la regresión a normoalbuminuria, reducir la albuminuria y la progresión a macroalbuminuria y a enfermedad terminal, con posible beneficio en disminución de mortalidad total, teniendo en cuenta el balance entre beneficios y riesgos, preferencias de los pacientes, perfil de seguridad y costos.

**Comentario R22:** las personas que inicien iSGLT2 (empagliflozina, dapagliflozina y canagliflozina) tienen que continuar recibiendo IECA o ARAII. Las personas con albuminuria A3 (mayor a 300 mg/g) y aquellas con FGe menor a 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> requieren seguimiento conjunto con nefrología y se encuentran fuera de los alcances de la presente guía.

Es razonable no recibir iSGLT2 en situaciones con riesgo aumentado de cetosis como períodos de ayuno prolongado, deshidratación, cirugía o enfermedad crítica. En aquellos pacientes en riesgo de hipovolemia, considerar no asociar o reducir la dosis de diuréticos de asa o tiazídicos antes de comenzar el tratamiento con el iSGLT2, advirtiendo al paciente acerca de los síntomas de la depleción de volumen e hipotensión arterial. Al iniciar tratamiento con iSGLT2 puede presentarse una reducción reversible del FGe que, generalmente, no requiere discontinuar el tratamiento (ver tabla 8).

## Estrategias para facilitar la aplicación de las recomendaciones sobre Nefropatía diabética R19 a R22

La siguiente figura muestra los estadios de la ERC según FG y albuminuria.

Pronóstico combinado de la ERC (mortalidad global, cardiovascular, progresión a diálisis o trasplante y evento de injuria renal aguda)		Categoría de Albuminuria (RAC en mg/g)			
		A1	A2	A3	
		< 30	30-300	> 300	
Categoría por filtrado glomerular (FG en ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	G1	> 90			Referenciar
	G2	60 - 89			Referenciar
	G3a	45 - 59			Referenciar
	G3b	30 - 44	Referenciar	Referenciar	Referenciar
	G4	15 - 29	Referenciar	Referenciar	Referenciar
	G5	< 15	Referenciar	Referenciar	Referenciar

**ERC:** enfermedad renal crónica. **RAC:** Relación albúmina/creatinina en orina.

**Color verde:** no hay enfermedad renal si no existen otros marcadores definitorios; **amarillo:** riesgo moderado, **naranja:** riesgo alto, **rojo:** riesgo muy alto.

Figura 1. Estratificación de ERC por categorías, pronóstico y referencia al nefrólogo/a.

### Condiciones para la recolección de la muestra para medir la RAC

Algunas situaciones como la presencia de fiebre, la infección urinaria, el ortostatismo, la ingesta de proteínas y el ejercicio, pueden alterar los resultados. Por lo que se aconseja:

- evitar la ingesta de proteínas, el ejercicio físico y las relaciones sexuales el día previo a la recolección;
- la muestra de orina matinal por sobre la muestra de orina al azar para evitar falsos positivos secundarios al ortostatismo y la ingesta de proteínas;
- posponer la prueba ante infección urinaria, hematuria, fiebre o menstruación.



## Dosis de fármacos antihipertensivos

Tabla 5. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Fármacos	Dosis baja	Dosis media	Dosis alta
<b>Enalapril</b>	5 mg c/12 hs	10 mg c/12 hs	20 mg c/12 hs
<b>Lisinopril</b>	5 mg/día	10 mg/día	20 mg/día
<b>Perindopril</b>	2,5 mg/día	5 mg/día	10 mg/día
<b>Ramipril</b>	2,5 mg/día	5 mg/día	10 mg/día

Tabla 6. Antagonistas del receptor de aldosterona II (ARAII)

Fármacos	Dosis baja	Dosis media	Dosis alta
<b>Candesartán</b>	8 mg/día	16 mg/día	32 mg/día
<b>Irbesartán</b>	75 mg/día	150 mg/día	300 mg/día
<b>Losartán</b>	25 mg/día	50 mg/día	100 mg/día
<b>Olmesartán</b>	10 mg/día	20 mg/día	40 mg/día
<b>Telmisartán</b>	20 mg/día	40 mg/día	80 mg/día
<b>Valsartán</b>	80 mg/día	160 mg/día	320 mg/día

Tabla 7. Antagonistas cálcicos (AC-D)

Fármacos	Dosis baja	Dosis media	Dosis alta
<b>Amlodipina</b>	2,5 mg/día	5 mg/día	10 mg/día
<b>Lercanidipina</b>	5 mg/día	10 mg/día	20 mg/día
<b>Nifedipina*</b>	20-30 mg/día	40-60 mg/día	80-90 mg/día

\*solo utilizar formulaciones de liberación prolongada.

Tabla 8. Inhibidores del receptor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)

Fármacos	Dosis mínima	Dosis máxima
<b>Empagliflozina</b>	10 mg/ día	25 mg/día
<b>Canagliflozina</b>	100 mg/día	300 mg/día
<b>Dapagliflozina</b>	5 mg/día*	10 mg/día

\*Presentación aprobada por la ANMAT pero no disponible en Argentina



# SECCIÓN RETINOPATÍA DIABÉTICA

Detección y manejo

## SECCIÓN RETINOPATÍA DIABÉTICA

### Detección

La retinopatía diabética (RD) es el resultado del daño de los vasos sanguíneos de la retina por la diabetes mellitus (DM). La RD es una de las principales causas de ceguera, ocasionando el 2,6% de los casos mundiales, siendo en nuestro medio la segunda causa[9,10].

La prevalencia de RD en personas con diabetes es de alrededor del 40%[32] con diferencias en incidencia y prevalencia en DM1 y DM2, así como en la infancia y la adultez. Depende, entre otros factores, del tiempo de evolución de la diabetes y del grado de control glucémico[24].

En las personas con DM2, la retinopatía puede estar presente en el 21% al 39% poco después del diagnóstico clínico, pero solo en un 3% amenaza la visión.

La RD, se clasifica en no proliferativa y proliferativa por la ausencia o presencia de nuevos vasos sanguíneos anormales que emanan de la retina.

La retinopatía **no proliferativa** se clasifica en:

- **leve:** presenta algunos microaneurismas,
- **moderada:** no cumple criterios para severa,
- **severa:** microaneurismas/microhemorragias en los cuatro cuadrantes o anormalidades venosas en dos cuadrantes o anormalidades microvasculares intrarretinianas en un cuadrante.

La retinopatía **proliferativa** se caracteriza por la presencia de signos de neovascularización, como la aparición de proliferaciones fibrovasculares o hemorragias vítreas o prerretinales [33].

**La RD que amenaza la visión incluye la retinopatía diabética no proliferativa severa y la retinopatía diabética proliferativa.**

Los factores de riesgo para el desarrollo o progresión de la RD son:

- la duración de la diabetes,
- niveles elevados de HbA1c,
- HTA mal controlada,
- dislipidemia,
- embarazo,
- proteinuria y
- la propia retinopatía severa.

## Fuerte a favor

Recomendación

### primordial

(*motherhood statement*)

23 \*

En personas con diabetes se recomienda **realizar fondo de ojo periódico** para detectar retinopatía diabética y reducir la incidencia de ceguera por diabetes.

## Condicional a favor

Calidad de evidencia

### moderada

24

En personas con diabetes de 18 años y más se sugiere realizar fondo de ojo con retinografía, biomicroscopía indirecta con lámpara de hendidura u oftalmoscopia con teléfonos inteligentes:

- desde el diagnóstico en personas con DM2
- a partir de los 5 años del diagnóstico en personas con DM1 para la detección temprana de retinopatía diabética.

**Comentario R24:** la retinografía de 2 o más campos y la biomicroscopía indirecta con lámpara de hendidura por especialista en oftalmología son los métodos con mayor sensibilidad y especificidad. Estudios recientes mostraron resultados similares con oftalmoscopia con teléfonos inteligentes. La foto para la retinografía puede ser tomada por distintos integrantes del equipo de salud entrenados pero su interpretación debe ser realizada por un especialista en oftalmología.

La oftalmoscopia directa es un método poco eficaz por su baja sensibilidad y especificidad, aun siendo realizada por especialista en oftalmología por lo que no se recomienda su uso sistemático para la detección temprana de RD.

En todos los casos se realiza con dilatación de la pupila, a excepción de los retinógrafos de alta resolución de campo ultra amplio que no requieren dilatación pupilar.

Orientación a la frecuencia de realización de fondo de ojo

#### Sin RD:

- En personas con DM2: cada 1 a 2 años (o incluso cada 3 años si la evolución de la diabetes es menor a 10 años y la persona presenta buen control glucémico según meta de HbA1c).
- En personas con DM1: en forma anual a partir de los 5 años del diagnóstico. Adelantarlo en la pubertad.

#### Con RD:

- Al menos en forma anual o con mayor frecuencia según gravedad de la retinopatía, presencia de comorbilidades (ej. hipertensión arterial), grado de control glucémico u otras razones clínicas.

## Estrategias para facilitar la aplicación de las recomendaciones sobre Retinopatía diabética R23 a R24

Aquí se describen los distintos métodos para realizar el fondo de ojo que se mencionan en este documento, a fin de facilitar la lectura e interpretación de las recomendaciones y la evidencia respaldatoria.

**Oftalmoscopía:** es un examen de la parte posterior del ojo (fondo) a través de la pupila y de los medios transparentes del globo ocular, que incluye la retina, el disco óptico, la coroides y los vasos sanguíneos.

**Oftalmoscopía directa:** se realiza mediante el oftalmoscopio directo. El oftalmoscopio es un instrumento óptico que dirige una luz directamente sobre la retina a través de un espejo que refleja el rayo proveniente de la fuente luminosa y proporciona una imagen ampliada entre 14 y 16 aumentos. El explorador se debe situar enfrente de la persona a examinar utilizando su mano y ojo derechos para la inspección del ojo derecho del paciente, invirtiendo la mano y el ojo utilizado para explorar el otro ojo de la persona evaluada.

**Oftalmoscopía indirecta:** se realiza mediante el oftalmoscopio binocular indirecto. Mediante esta técnica se interpone una lente convexa entre el ojo del explorador y el del paciente, proporcionando una imagen invertida. El campo de visión explorado es mayor, pero la imagen posee menor aumento que la oftalmoscopía directa. El explorador mantiene el ojo del paciente abierto mientras proyecta una luz hacia el interior de este, utilizando una fuente de iluminación.

**Biomicroscopía con lámpara de hendidura:** la lámpara de hendidura o biomicroscopio consta de dos componentes, un microscopio (sistema de observación) y un sistema de iluminación (la lámpara propiamente dicha). Este último genera una luz de alta intensidad. Para evaluar la retina se utiliza una lente pequeña, sostenida cerca del ojo. El paciente debe apoyar el mentón y la frente en un soporte para mantener la cabeza firme. El examen se realiza con lupa de no contacto de 90-60 dioptrías. También se puede utilizar lente de examen de contacto.

**Retinografía:** es una técnica que permite obtener fotos color de la retina, con una cámara digital especializada. Las imágenes obtenidas pueden almacenarse en un sistema informático y enviarse para ser interpretadas a distancia. Utiliza un retinógrafo, que es un instrumento que tiene un sistema de lentes acoplados a una cámara fotográfica.

**Oftalmoscopía con teléfono inteligente:** se trata de dispositivos (oftalmoscopio, lente de oftalmoscopía indirecta) que utilizan un teléfono inteligente para obtener imágenes digitales de la retina.

# **Preguntas clínicas, marco de traspaso de la evidencia a las recomendaciones (ETD) y resumen completo de evidencia**

## Preguntas clínicas, marco de traspaso de la evidencia a las recomendaciones (ETD) y resumen completo de evidencia

### Abreviaturas metodológicas

**DM:** diferencia de medias.

**DME:** diferencia de medias estandarizada.

**DMP:** diferencia de medias ponderada.

**E:** especificidad.

**EA:** efectos adversos.

**ECA:** estudio clínico aleatorizado.

**EtD:** marco de traspaso de la evidencia a la recomendación (del inglés "evidence to decision").

**HR:** *hazard ratio*.

**I<sup>2</sup>:** prueba estadística para evaluar heterogeneidad.

**IC95%:** intervalo de confianza del 95%.

**LR+:** *likelihood ratio* positivo.

**LR-:** *likelihood ratio* negativo.

**n:** número o tamaño de una muestra.

**NND:** número necesario para dañar.

**NNT:** número necesario para tratar.

**OR:** *odds ratio*.

**p:** probabilidad (del estadístico).

**PC:** pregunta clínica.

**RR:** riesgo relativo.

**RS-MA:** revisión sistemática y metaanálisis.

**TOI:** tamaño óptimo de la información.

**v:** voltios.

## PIE DIABÉTICO

### **PC1: En personas adultas con diabetes, ¿cómo evaluar y diagnosticar (ej. historia clínica, examen físico) los problemas activos del pie y factores de riesgo de desarrollar pie diabético?**

Las GPC consultadas sugieren examinar los pies desnudos en busca de problemas activos del pie diabético o factores de riesgo para su desarrollo, en el momento del diagnóstico de diabetes: inspeccionar y examinar regularmente; educar al paciente, la familia y al equipo de salud; asegurar el uso rutinario de calzado apropiado y el tratamiento de los factores de riesgo para la úlcera[12,34]. Para identificar el pie en riesgo, detectar la neuropatía asintomática, la enfermedad arterial periférica (EAP), los problemas activos (callos, etc.) o antecedentes de úlcera previa. Repetir la práctica al menos una vez al año, ante algún problema del pie y luego de una internación independientemente de la causa de la misma. Una RS-MA (Crawford 2018) define el antecedente de úlcera de PD (OR 6,59 IC95% 2,49 a 17,45), prueba de monofilamento de 10-g alterada (OR 3,18 IC95% 2,65 a 3,82), la ausencia de al menos un pulso pedio (OR 1,97 IC95% 1,62 a 2,39) y el sexo masculino (OR 0,74 IC95% 0,60 a 0,92) como los factores asociados al desarrollo de UPD, aunque no encontró diferencias entre ambos sexos para quienes no tenían antecedentes de úlcera (OR 0,84 IC95% 0,68 a 1,04)[35]. Una cohorte prospectiva (Boyko 1999) define también el antecedente de amputación (RR 2,81 IC95% 1,84 a 4,29) o úlcera de pie (RR 1,63 IC95% 1,17 a 2,26) y la deformidad de Charcot (RR 3,49 IC95% 1,22 a 9,92) como asociados a desarrollo de UPD[36].

La evaluación periódica de los pies es una intervención no invasiva, bien tolerada, fácilmente realizable en el marco de una consulta. La búsqueda activa de problemas del pie permitiría un diagnóstico precoz y adelantarse a la aparición del daño del órgano blanco siendo considerado un pilar fundamental en la prevención. A su vez se trata de un procedimiento sencillo y de bajo costo que generaría un ahorro neto al evitar complicaciones cuya atención acarrearía altos costos al sistema de salud.

**Conclusiones:** a pesar de no contarse con evidencia directa de que el examen periódico de los pies prevenga el desarrollo de UPD, la PSP, la ausencia de pulsos y el antecedente de UPD son sus principales predictores, por lo que su detección temprana a través del examen periódico, así como la de otros problemas activos del pie, permitirían aplicar intervenciones efectivas para prevenir el desarrollo de UPD, por lo que se concluye **recomendar fuerte a favor realizar el examen periódico de los pies a todas las personas con diabetes.**

### **RECOMENDACIÓN PRIMORDIAL (motherhood statement).**

Nº	Intervención	Población	Desenlace	Fuerza	Sentido	Certeza
<b>Evaluación de los pies y diagnóstico de neuropatía diabética</b>						
1	Evaluación de los pies	Personas con diabetes	Detectar y tratar los problemas activos del pie y los factores de riesgo de desarrollar UPD	Fuerte	A favor	<i>Motherhood statement</i>



## Resumen completo de evidencia: examen periódico del pie

**NOTA METODOLÓGICA PARA FACTORES PRONÓSTICOS:** los cuerpos de evidencia que estiman riesgo futuro de eventos (es decir, pronóstico) en poblaciones ampliamente definidas, se basan en estudios observacionales (incluyendo brazos únicos de ensayos controlados aleatorios) y parten de calidad de evidencia alta en la valoración GRADE[37].

**NICE PIE 2015/2019** recomienda examinar los pies desnudos, en busca de problemas activos del pie diabético o factores de riesgo desde el momento del diagnóstico de diabetes y repetir al menos una vez al año (o ante algún problema del pie o internación, independientemente de la causa), especialmente, neuropatía (usando un **monofilamento** de 10 gramos como parte de un examen sensitivo del pie), isquemia o necrosis del miembro inferior, presencia de úlcera, callo, infección y/o inflamación, deformidad o artropatía de Charcot. Para EAP usar el índice tobillo brazo (IT/B) e interpretar cuidadosamente los resultados en personas con diabetes porque las arterias calcificadas pueden elevar falsamente los valores[34].

Recomienda evaluar el riesgo actual de la persona de desarrollar un problema de pie diabético o de necesitar una amputación utilizando una escala que lo clasifica en riesgo bajo (evaluaciones anuales), moderado (controles cada 6 a 8 semanas) o alto con problemas activos del pie diabético (cada 2 a 4 semanas).

**IWGDF 2019** propone, para la prevención de úlceras del pie identificar el pie en riesgo, inspeccionar y examinarlo regularmente, educar al paciente, la familia y los profesionales de la salud, asegurar el uso rutinario de calzado apropiado y el tratamiento de los factores de riesgo para la úlcera.

Para identificar el pie en riesgo busca detectar la neuropatía asintomática, la EAP, los signos que denomina "preulcerativos" o úlcera previa. **Pie de bajo riesgo** (riesgo 0 de IWGDF), examen anual con anamnesis y palpación de pulsos pedios y evaluación de PSP con percepción de presión con monofilamento Semmes-Weinstein 10 g, percepción de la vibración con diapasón de 128 Hz o la prueba táctil de Ipswich cuando el monofilamento o el diapasón no están disponibles. **Pie de riesgo con PSP o EAP** (riesgo IWGDF 1-3), realizar un examen más completo, que incluya la *anamnesis*: úlcera previa, amputación de miembro inferior, ERC en etapa terminal, EDAM sobre cuidado del pie, aislamiento social, acceso deficiente a la asistencia médica y limitaciones financieras, dolor en el pie (al caminar o en reposo) o entumecimiento, claudicación; examen físico que incluya palpación de pulsos pedios, valoración de la piel (color, temperatura, presencia de callos o edema, signos "preulcerativos"), deformidades o movilidad articular limitada, examinando los pies con el paciente acostado y de pie; evaluación de la PSP; revisar el calzado mal ajustado, inadecuado o falta de calzado; la higiene de los pies (corte inadecuado de las uñas de los pies, lavado, infección micótica superficial o medias sucias); limitaciones físicas que pueden dificultar el autocuidado del pie (agudeza visual, obesidad) y el conocimiento del cuidado de los pies[12].

## RS-MA, estudios individuales

### Pronóstico

**El antecedente de úlcera, la prueba de monofilamento de 10-g alterada y la ausencia de pulso pedio muy probablemente predican úlceras de PD. La duración de la diabetes mellitus muy probablemente se asocie al desarrollo de úlcera.** La RS-MA de Crawford y col. (2018; 10 cohortes prospectivas; n=16.385 adultos DM1 y DM2) [35] evaluó factores de riesgo predictores de la úlcera de pie diabético. Los predictores fueron seleccionados por plausibilidad, disponibilidad y baja heterogeneidad. Se realizó un análisis por regresión logística para úlcera de PD que produjo OR ajustados por antecedentes de úlcera, insensibilidad al monofilamento, pulsos pedios ausentes, edad, sexo y duración de la diabetes. No fue posible metaanalizar los problemas oculares, prueba con diapasón, reflejo aquiliano, deformidad del pie, etnia, vivir solo/la, prueba de pinchazo, prueba de temperatura y la presión plantar porque fueron variables que no se recopilaron en un mínimo de tres estudios o no se midieron de manera consistente entre los estudios. Se eligió la variable ausencia del pulso pedio y no el índice tobillo-brazo como medida de la enfermedad arterial periférica porque más estudios recopilaron estos datos. Se realizó un primer análisis de los datos en sujetos en seguimiento sin antecedente de úlcera de pie, y un segundo análisis en quienes presentaban este antecedente. Se elaboró un modelo de ajuste y se realizó la validación externa en otro set de datos.

### El desarrollo de úlcera de PD:

- **antecedente de úlcera de PD:** OR 6,59 IC95% 2,49 a 17,45; validación externa OR 2,98 IC95% 2,15 a 4,13 (calidad de la evidencia moderada por riesgo de sesgo);
- **prueba de monofilamento de 10-g alterada:** (5 estudios; n=11.522) OR 3,18 IC95% 2,65 a 3,82; validación externa OR 3,49 IC95% 2,49 a 4,89. **Calidad de la evidencia moderada por riesgo de sesgo.** El estudio de mayor tamaño (n=6.415) realizó la prueba de monofilamento en tres puntos: 1° y 5° metatarsiano y talón;
- **ausencia de al menos un pulso pedio:** OR 1,97 IC95% 1,62 a 2,39; validación externa OR 2,56 IC95% 1,22 a 5,36. **Calidad de la evidencia moderada por riesgo de sesgo;**
- **género:** menos úlceras en mujeres OR 0,74 IC95% 0,60 a 0,92; sin validación porque incluía principalmente hombres. Sin diferencia de género para quienes no tenían antecedentes de úlcera OR 0,84 IC95% 0,68 a 1,04. **Calidad de la evidencia moderada por riesgo de sesgo.**

Para las otras variables los resultados fueron: duración de la diabetes (9 cohortes: OR 1,02 IC95% 1,01 a 1,04; validación externa OR 0,98 IC95% 0,97 a 0,99); edad OR 1,00 IC95% 0,99 a 1,02; validación externa OR 0,99 IC95% 0,98 a 1,01. **Calidad de la evidencia moderada por riesgo de sesgo.**

En los distintos estudios incluidos, las variables únicas o combinadas de prueba de monofilamento de 10-gramos alterada o la ausencia de pulso pedio presentaron una

sensibilidad que va desde  $S=74,2\%$  a  $S=95,3\%$  y una especificidad que va de  $E=27,1\%$  a  $E=66,3\%$ , con una razón de verosimilitud positiva (LR+) correspondiente que varió de 1,31 a 2,31 y una razón de verosimilitud negativa (LR-) que varió de 0,17 a 0,54, sin diferencias estadísticamente significativas a intervalos de 1 o 2 años. La presencia de algunos de estos tres factores de riesgo (prueba de monofilamento de 10-gramos alterada, ausencia de pulso pedio y antecedente de úlcera de pie), a intervalos de 1 año demostró un aumento de la S entre el 90,0% y el 95,3%, mientras que la E se redujo entre el 12,1% y el 63,8%; y a intervalos de 2 años, S entre el 90,9% y el 95,6% y E entre el 13,2% y el 63,9%[35] **Calidad de la evidencia moderada por riesgo de sesgo.**

**La arteriopatía periférica (ausencia o disminución de pulsos MMII, índice tobillo-brazo (IT/B) igual o menor a 0,8), la prueba del monofilamento alterada, la amputación previa y úlceras previas ipsilaterales muy probablemente predicen amputación.**

Una cohorte prospectiva publicada por Adler y col. en veteranos (1999, EE. UU.  $n=776$ ) se propuso identificar factores de riesgo de amputación de extremidades inferiores en personas con diabetes y estimar su incidencia [38]. El resultado evaluado fue la amputación de extremidades inferiores durante el seguimiento con una mediana de seguimiento 3,3 años (0,5 a 8) y pérdidas de seguimiento 24%. Los factores evaluados incluyeron, entre otros, enfermedad arterial periférica, neuropatía sensitiva, amputación de miembro inferior previa, deformidades y úlceras del pie, duración y tratamiento de la diabetes e hiperglucemia. Se asoció con un mayor riesgo de amputación de miembros inferiores a la EAP (presión transcutánea de oxígeno  $\leq 50$  mmHg HR 3 IC95% 1,3 a 7,1), prueba de monofilamento alterada (HR 2,9 IC95% 1,1 a 7,8), úlceras de miembros inferiores (HR 2,5 IC95% 1,1 a 5,4). La EAP, definida como pulsos ausentes o disminuidos de los miembros inferiores o un ITB  $\leq 0,8$  también se asoció con un riesgo de amputación de miembros inferiores en modelos separados (HR 2,9 IC95% 1,3 a 6,2). Las úlceras del pie se asociaron con un mayor riesgo ipsilateral de amputación (HR 2,5 IC95% 1,1 a 5,4). La incidencia de amputación de miembros inferiores para todas las edades fue de 11,3/1.000 pacientes-año (edad ajustada a la población masculina de EE. UU. con diabetes diagnosticada en 1991) [38]. **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.**

**La prueba de monofilamento alterada, antecedentes de amputación o úlcera de pie y la deformidad de Charcot predicen el riesgo de úlcera del pie.**

Cohorte prospectiva de Boyko y col. en veteranos (1999; EE.UU,  $n=749$  diabéticos ambulatorios), edad media 63,2 años, 98% sexo masculino, con DM2 (93,6%) y una duración promedio de diabetes de 11,4 años[36]. Del total, 15 personas presentaban un solo miembro al inicio del estudio, dando un total de 1.483 miembros disponibles para el análisis. El seguimiento completo al momento del análisis fue del 77% de la población bajo estudio. Durante el seguimiento, se desarrollaron 162 úlceras durante 5.442,6 personas-años acumulados (3/100 personas-año). La duración media del seguimiento fue de 3,7 años. La evaluación inicial incluyó la historia y el examen físico de los miembros inferiores, pruebas de neuropatía sensitiva y autonómica y mediciones de perfusión macro y microvascular del pie. Se encontró una relación independiente con el riesgo de úlcera del pie de los siguientes factores: prueba de monofilamento alterada (RR 2,17 IC95% 1,52 a 3,08), antecedentes de amputación (RR 2,81 IC95% 1,84 a 4,29), úlcera del pie (RR 1,63 IC95% 1,17 a 2,26), uso de insulina (RR 1,59 IC95% 1,14 a 2,22), deformidad de Charcot (RR 3,49

IC95% 1,22 a 9,92), presión transcutánea de  $O_2$  ( $PO_2$  transcutánea) > 15 mmHg en dorso del pie (RR 0,8 IC95% 0,69 a 0,93), peso corporal (RR 1,23 IC95% 1,06 a 1,43), mayor IT/B > 0,3 (RR 0,83 IC95% 0,73 a 0,96), visión < 20/40 -tabla de Snellen (RR 1,93 IC95% 1,42 a 2,63). No se relacionaron con el riesgo de úlcera del pie en los modelos multivariados la duración y el tipo de diabetes, la etnia, el tabaquismo, la educación sobre la diabetes, la movilidad articular, la presión arterial del hallux y otras deformidades del pie. La neuropatía sensitiva del pie, medida por el monofilamento de 10-gramos, surgió como la prueba más predictiva del riesgo de úlcera del pie[36]. **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.**

**El antecedente de úlcera previa, la retinopatía diabética con requerimiento de láser, la ausencia de pulso pedio, la prueba del monofilamento de 10-gramos alterada y la privación socioeconómica muy probablemente se asocien al desarrollo de úlcera del pie diabético.** La cohorte de Leese (2013; Reino Unido, n=15.938 reclutados entre 2004 y 2006) para factores de riesgo de úlcera del pie (edad promedio 64 + 16 años, 53% hombres, 11% con DM1 y 28,2% recibían insulina). Durante los 3 años de seguimiento, 670 personas desarrollaron nuevas úlceras en los pies (42/1000) y 99 sufrieron amputación del miembro inferior (6/1000). Los factores de riesgo para la úlcera del pie fueron: la edad (OR 1,01 por año IC95% 1 a 1,02), úlcera previa (OR 15,1 IC95% 11,6 a 19,6), ausencia de pulso pedio (OR 5,9 IC95% 4,7 a 7,5), prueba del monofilamento de 10 gramos alterada (OR 6,5 IC95% 5 a 8,4), uso de insulina (OR 2,7 IC95% 2,1 a 3,5), duración de la diabetes (OR 0,98 por año IC95% 0,97 a 1), tratamiento previo con láser en la retina (OR 2,07 IC95% 1,31 a 3,28) y el quintil socioeconómico más bajo (OR 1,7 IC95% 1,2 a 2,3). La vulnerabilidad social fue evaluada por el Índice Escocés de Privación Múltiple (SIMD), basado en el lugar de residencia que incluye indicadores de ingresos, empleo, salud, educación, vivienda, acceso geográfico y delincuencia[39]. **Calidad de la evidencia moderada por riesgo de sesgo.**

**Valores de HbA1c < 7% y la ausencia de infección podrían asociarse con menor desarrollo de pie diabético y amputación.** La cohorte prospectiva de Nather y col. (2008; Singapur, n=202; 192 con DM2 y 10 DM1) evaluó la epidemiología del pie diabético y los factores predictivos para amputaciones mayores en pacientes tratados por problemas en los pies en un hospital ambulatorio multidisciplinario entre enero de 2005 a mayo de 2006 (edad media 60 años, relación varones/ mujeres 1:1, tiempo de evolución medio de la diabetes de 24 años)[40]. En el 72,8% de los casos se observó HbA1c >7%. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión (74,8%), cardiopatía isquémica (36,1%) y ACV (8,9%). Los FRCV incluyeron tabaquismo (19,3%), alcoholismo (9,4%), obesidad (8,4%) e hiperlipidemia (51,0%). Con respecto a las complicaciones de la DM, el 44,1% tenía retinopatía y el 51,5% nefropatía. Los problemas más frecuentes del pie diabético fueron necrosis (31,7%), absceso y osteomielitis (28,7%), úlcera (27,7%), celulitis (6,4%), fascitis necrosante (3,5%) y artropatía de Charcot (2,0%). Las úlceras encontradas fueron Grado 1 en 15 pacientes, Grado 2 en 27 y Grado 3 en 14 (clasificación de Wagner). Se encontraron infecciones en 122 pacientes (60,4%): 63 pacientes (31,2%) con infecciones monomicrobianas y 59 pacientes (29,2%) con infecciones polimicrobianas. La neuropatía se diagnosticó con la prueba de monofilamento Semmes-Weinstein 5,07 de 10-gramos, el 42,1% tenía neuropatía sensitiva. Con respecto a las mediciones del IT/B resultó positivo para isquemia (<0,8) en el 54,2% de las personas en seguimien-

to. La amputación ocurrió en el 27,2% de los pacientes (20,3% debajo de la rodilla y 6,9% por encima de la rodilla). Se asociaron a amputaciones (análisis univariado): edad > 60 años (OR 2,5 IC95% 1,3 a 4,8); necrosis (OR 4 IC95% 2,1 a 7,7); comorbilidades como el ACV (OR 3 IC95% 1,1 a 8) y la cardiopatía isquémica (OR 2,4 IC95% 1,2 a 4,4); complicaciones de la diabetes como la nefropatía (OR 3,5 IC95% 1,8 a 6,8) y la enfermedad arterial periférica (OR 9,3 IC95% 4,3 a 20), la presencia de neuropatía sensitiva medida por la prueba del monofilamento (OR 2 IC95% 1,1 a 3,8), IB/T < 0,8 (OR 3 IC95% 1,5 a 5,9). Se asociaron a menor tasa de amputaciones: HbA1c < 7% (OR 0,5 IC95% 0,3 a 0,9) y la ausencia de infección (OR 0,2 IC95% 0,1 a 0,6). **Calidad de la evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión por no alcanzar el tamaño óptimo de la información (TOI). Para HbA1c < 7%, calidad de la evidencia baja por muy serio riesgo de sesgo.**

**Las lesiones superficiales menores del pie (piel seca/agrietada, onicomicosis, uñas encarnadas, uñas mal cortadas, dermatitis fúngica) podrían asociarse con lesiones menores no ulceradas.** Una cohorte prospectiva de Litzelman y col. (1997; EE. UU., n=352, afroamericanos 76%, bajo nivel socioeconómico 77%, mujeres 81%), cuyo objetivo fue identificar y cuantificar factores de riesgo físicos independientes: presión arterial, características dermatológicas, prueba del monofilamento y de la sensibilidad térmica para evaluar neuropatía; y determinaciones de laboratorio (perfil lipídico y control glucémico) para lesiones del pie diabético. Presentaban diabetes de 10 años de evolución, edad promedio de 60 años, con seguimiento a 12 meses (pérdida de seguimiento del 11%). La variable de resultado (heridas del pie) se dicotomizó y analizó por separado a dos umbrales de gravedad:  $\geq 1,2$  y  $\geq 1,3$ . En el análisis bivariado para asociación de afecciones dermatológicas y neuropatía sensitiva con el desarrollo de lesiones en los pies con una calificación  $\geq 1,3$  según la clasificación de Seattle (lesiones menores no ulceradas, < 4 semanas de duración con evidencia clínica de progreso de curación o una ampolla) fue: piel seca, agrietada o fisurada OR 3,57 IC95% 0,58 a 21,89, uñas encarnadas OR 2,14 IC95% 0,80 a 5,74, uñas cortadas incorrectamente OR 1,21 IC95% 0,45 a 3,26, edema OR 0,88 IC95% 0,37 a 2,10, dermatitis fúngica OR 2,95 IC95% 1,19 a 7,28, onicomicosis OR 1,32 IC95% 0,56 a 3,12, prueba de monofilamento 10-gramos Semmes-Weinstein anormal OR 5,46 IC95% 2,39 a 12,45 y las pruebas de sensibilidad térmica anormal OR 3,04 IC95% 1,17 a 7,88; mientras que para el desarrollo de heridas clasificadas como  $\geq 1,2$  (lesiones menores superficiales o sin interrupción funcional de la barrera cutánea protectora) fue: piel seca, agrietada o fisurada OR 1,45 IC95% 0,62 a 3,38, uñas encarnadas OR 0,95 IC95% 0,41 a 2,19, uñas cortadas incorrectamente OR 1,09 IC95% 0,58 a 2,05, edema OR 0,67 IC95% 0,38 a 1,15, dermatitis fúngica OR 1,61 IC95% 0,70 a 3,71, onicomicosis OR 1,25 IC95% 0,68 a 2,28, prueba de monofilamento 10-gramos Semmes-Weinstein anormal OR 3,37 IC95% 1,95 a 5,80 y las pruebas de sensibilidad térmica anormal OR 2,82 IC95% 1,52 a 5,25. En el modelo multivariado sólo las medidas de neuropatía: prueba de monofilamento 10-gramos Semmes-Weinstein alterado OR 2,75 IC95% 1,55 a 4,88; e insensibilidad a la prueba de sensibilidad térmica OR 2,18 IC95% 1,13 a 4,21, predijeron las heridas clasificadas como  $\geq 1,2$ . Mientras que el estado basal de las heridas OR 13,41 IC95% 3,19 a 56,26, insensibilidad al monofilamento 10-gramos Semmes-Weinstein OR 5,23 IC95% 2,26 a 12,13 y HDL bajo OR 1,63 IC95% 1,11 a 2,39, se asociaron a las heridas clasificadas como  $\geq 1,3$ [41]. Monofilamento: Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo. Lesiones superficiales menores del pie: **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión.**

## **PC2: ¿Cuáles son las pruebas efectivas (monofilamento, prueba táctil de Ipswich, diapasón), para detectar neuropatía diabética?**

**POBLACIÓN:** personas con DM.

**INTERVENCIÓN:** monofilamento, prueba táctil de Ipswich, diapasón.

**COMPARADOR:** ausencia de la intervención, pruebas entre sí, electromiograma / bio-tensiómetro.

**RESULTADO:** sensibilidad (S) y especificidad (E) de las pruebas, detección de neuropatía diabética/pérdida de la sensibilidad protectora.

### **Resumen de hallazgos** (tablas SoF 1 a 3)

La prueba del monofilamento Semmes Weinstein de 10-g comparado con electromiograma (EMG) probablemente presente S entre el 57% (IC95% 44% a 68%) y el 93% (IC95% 77% al 99%), y una E entre 75% (IC95% 64% a 84%) y 100% (IC95% 63% a 100%), un VPP entre el 84% (IC95% 74% a 90%) y el 100% (IC95% 87% a 100%) y un VPN entre el 36% (IC95% 29% al 43%) y el 94% (IC95% 91% a 96%). El método más sensible consistió en aplicar el monofilamento en las cabezas del tercer y quinto metatarsianos de cada pie, con una prueba alterada definida como la incapacidad de detectarlo en cualquier sitio, lo que probablemente resulte en una S del 93% (IC95% 77% a 99%). **Calidad global de la evidencia: moderada.**

La prueba del diapasón de 128 hz (método cronometrado) comparado con EMG tendría una S=80% y E=98%, similar al monofilamento (S=77%, E=96%). **Calidad global de la evidencia: baja.**

La prueba táctil de Ipswich comparada con el monofilamento, realizada en el hogar tendría S=78,3%, E=93,9%, VPP=81,2% y VPN=92,8%, LR+=12,9 y LR-=0,23; la prueba táctil de Ipswich comparada con el monofilamento, realizada en la clínica tendría S=81,2%, E=96,4%, VPP=89,9% y VPN=96,9%, LR+=15 y LR-=0,05. **Calidad global de la evidencia: baja.**

**Balance entre beneficios y riesgos:** el panel consideró que el monofilamento es la prueba con mayor sensibilidad y especificidad dentro de las disponibles para implementar en el marco de la consulta para detectar PSP y presenta un balance positivo entre los beneficios y los riesgos e incomodidades (bajas o nulas) de su aplicación. A su vez manifestó que la prueba táctil de Ipswich y el diapasón, aunque con menor certeza, presentaría un desempeño similar.

**Aceptabilidad:** el panel consideró que las tres son pruebas no invasivas, de fácil aplicación y la mayoría de las personas adecuadamente informadas las querrían recibir.

**Costos:** acordó que el monofilamento es un instrumento de muy bajo costo, fácil aplicación, aunque poco disponible, que permite la identificación precoz de la PSP, por lo que los beneficios de su aplicación justifican el uso de recursos.

**Conclusiones del panel:** el panel consideró que la prueba del monofilamento de 10-gramos es el método preferido para el diagnóstico de PSP/neuropatía sensitiva en personas con diabetes y la prueba táctil de Ipswich o el diapasón de 128 Hz son métodos alternativos que podrían utilizarse ya que el monofilamento no está disponible en todos los contextos; que cualquiera de las tres pruebas serían aceptadas por personas adecuadamente informadas y los beneficios de su aplicación, ahorrando complicaciones futuras, justifica el uso de recursos. El panel alcanzó consenso en recomendar condicionalmente a favor del monofilamento de 10-gramos para el diagnóstico de la pérdida de la sensación protectora (PSP)/neuropatía diabética sensitiva y alternativamente la prueba táctil de Ipswich o el diapasón de 128 Hz.

Nº	Intervención	Población	Desenlace	Fuerza	Sentido	Certeza
<b>Evaluación de los pies y diagnóstico de la neuropatía diabética</b>						
2/3	Monofilamento de 10 gramos	Personas con diabetes	Diagnóstico de la pérdida de la sensación protectora (PSP)/neuropatía diabética sensitiva	Condicional	A favor	Moderada
	Prueba táctil de Ipswich o el diapasón de 128 Hz			Condicional	A favor	Baja

### Resumen completo de evidencia: pruebas para detectar neuropatía diabética

#### Características operativas del monofilamento

**El monofilamento muy probablemente presenta adecuada S y E para el diagnóstico de neuropatía diabética comparado con el electromiograma.** La RS-MA de Feng y col. (2009; 30 cohortes; n=8.365) evaluó la eficacia del examen con monofilamento Semmes Weinstein de 10 g/5,07 y 10 pruebas de referencia diferentes para el diagnóstico de neuropatía diabética periférica [42]. Hubo una falta de consenso tanto en la prueba de referencia utilizada como en la metodología del monofilamento de 10-g en los estudios identificados. Sólo 16 estudios proporcionaron datos originales suficientes, comparando monofilamento con una prueba de referencia, para calcular la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), por lo que sólo éstos se usaron para el análisis de datos, mientras que los 30 se usaron para el análisis cualitativo. Para evaluar la precisión del monofilamento en el diagnóstico de neuropatía diabética, se comparó con el EMG por ser la prueba de referencia más válida según la literatura actual (4 estudios, n=1.065 con diabetes y 52 sin diabetes). Considerando todos los diferentes métodos y umbrales del monofilamento que se describieron en estos estudios, se observó una S entre el 57% (IC95% 44% a 68%) y el 93% (IC95% 77% al 99%), y una E entre 75% (IC95% 64% a 84%) y 100% (IC95% 63% a 100%), un VPP entre el 84% (IC95% 74% a 90%) y el 100% (IC95% 87% a 100%) y un VPN entre el 36% (IC95% 29% al 43%) y el 94% (IC95% 91% a 96%). El método más sensible consistió en probar las cabezas del tercer y quinto metatarsianos en cada pie con una prueba alterada definida como la incapacidad de detectar cualquier sitio, lo que resulta en una S del 93% (IC95% 77% a 99%) [42]. **Calidad de la evidencia moderada por imprecisión.**

## Características operativas del diapasón

Un estudio transversal (Perkins, 2001) evaluó las características operativas de cuatro pruebas diagnósticas (monofilamento, sensación de dolor superficial, diapasón método on/off y diapasón método cronometrado) vs. EMG para el diagnóstico de polineuropatía diabética[43]. Las características operativas de las pruebas fueron: diapasón (on/off) S=53%, E=99%, monofilamento S=77%, E=96%, dolor superficial S=59%, E=97%, diapasón (método cronometrado 20 segundos) S=80%, E=98%. Las características operativas de la combinación del monofilamento con el diapasón (on/off) no diferían significativamente de las de cada prueba por separado: S=80%, E=98%. En relación con la prueba táctil de Ipswich, existen 2 estudios que evalúan su eficacia (Sharma 2014 y Rayman 2011). Ambos concluyen que la prueba táctil de Ipswich podría presentar una adecuada S y E para el diagnóstico de pérdida de sensación protectora/neuropatía sensitiva comparada con el monofilamento: prueba táctil de Ipswich en el hogar S=78,3%, E=93,9%, VPP=81,2% y VPN=92,8%, LR+=12,9 y LR-=0,23; prueba táctil de Ipswich en la clínica S=81,2%, E=96,4%, VPP=89,9% y VPN=96,9%, LR+=15 y LR-=0,05 (Sharma).

### **El diapasón (método cronometrado) presentaría S y E aceptablemente similar a la prueba del monofilamento para el diagnóstico de neuropatía diabética.**

Un estudio transversal (Perkins, 2001, n=478) evaluó las características operativas de cuatro pruebas diagnósticas (monofilamento, sensación de dolor superficial, diapasón método on/off y diapasón método cronometrado) vs. EMG para el diagnóstico de polineuropatía diabética. A todas las personas se les realizó una evaluación médica y neurológica integral para excluir la neuropatía de otras etiologías realizada por un observador/ra no cegado, electromiograma en ambos miembros inferiores incluidos los nervios motores (peroneo, tibial, mediano y cubital) y sensitivos (sural, mediano y cubital) realizado por técnicos cegados, un monofilamento de 10-gramos realizado por observador independiente que no conocía los demás resultados, incluidos los antecedentes y el examen físico, evaluación de sensación de vibración con un diapasón (on/off y método cronometrado) y una prueba de sensación de dolor superficial realizada por tres observadores/ras independientes diferentes por caso, cegados a todos los demás resultados, incluidos los antecedentes y el examen físico. Se utilizó monofilamento 5,07 de 10-gramos aplicado en sitio no calloso en el dorso del primer dedo del pie proximal al lecho ungueal. Se repitió cuatro veces en ambos pies de manera arrítmica por un examinador independiente. La prueba de vibración on-off con diapasón de 128 Hz se realizó sobre la prominencia ósea en el dorso del primer dedo, proximal al lecho ungueal (dos veces en cada dedo) y la persona informaba sobre su percepción del inicio al cese de la sensación de vibración. La prueba de vibración por método cronometrado con diapasón de 128 Hz fue aplicada en los mismos sitios que el método anterior y la persona informaba el momento en que la vibración disminuía. Luego se aplicaba el diapasón sobre el lado dorsal de la falange distal del pulgar de quien examinaba. Se registró el tiempo en segundos en el que la sensación de vibración disminuyó antes que la percepción de quien examinaba. Los valores de ambos lados se sumaron para proporcionar una puntuación única. La vibración cronometrada se consideró normal si persistía hasta 10 segundos por dedo del pie y anormal si persistía 20 segundos por dedo del pie. Para este método, el valor de 20 se derivó de un máximo de 10 segundos por dedo del pie,



para el límite inferior para las relaciones de probabilidad necesarias, y 40 se derivó de un máximo de 20 segundos por dedo del pie, para el límite superior. Por lo tanto, los límites por dedo del pie fueron 10 y 20 segundos, respectivamente. La sensación de dolor superficial se realizó usando agujas para examen neurológico un Neurotip® estéril (Owen Mumford, Oxford, Reino Unido) aplicado cuatro veces de manera arrítmica a los dos sitios descritos para el monofilamento con prueba anormal con cinco respuestas incorrectas de ocho estímulos aplicados y normal hasta una respuesta incorrecta de ocho estímulos aplicados. Las características operativas de las pruebas fueron: diapasón (on/off) S=53%, E=99%, monofilamento S=77%, E=96%, dolor superficial S=59%, E=97%, diapasón (método cronometrado 20 segundos) S=80%, E=98%. Las características operativas de la combinación del monofilamento con el diapasón (on/off) no diferían significativamente de las de cada prueba por separado: S=80%, E=98% [43].

**Calidad de evidencia baja por muy serio riesgo de sesgo.**

**El diapasón podría presentar mejor S y E que el examen físico para el diagnóstico de neuropatía diabética.**

Un estudio transversal multicéntrico (Smieja, 1999, 10 centros de EE. UU., Canadá y Suiza) comparó el examen clínico convencional del pie diabético (sensación de pinchazo, sentido de posición, sentido de vibración, reflejo aquiliano) con la prueba del monofilamento. Incluyó personas con diabetes (n=304, mediana 63 años, mediana de duración de la diabetes 8 años, 12% con infección previa del pie, 6% con úlcera previa y 3% con antecedente de hospitalización por infección del pie). La sensación de pinchazo se evaluó con un alfiler estéril o sin usar sobre la cara plantar distal del primer, tercer y quinto dedo de cada pie una vez por sitio. Las personas debían identificar cuándo sentían la sensación de pinchazo y si era aguda o no (resultados: agudo, moderado o ausente para cada sitio). El sentido de posición se evaluó en la articulación interfalángica de cada hallux, moviendo la falange distal hacia arriba o hacia abajo, debiendo identificar el paciente estas posiciones (resultados: arriba o abajo). El sentido de vibración fue evaluado con un diapasón de 128 o 256 Hz sobre el Hallux distal y el maléolo medial (resultados: normal cuando las personas sintieron vibraciones al principio y  $\geq 5$  segundos, ausente cuando no se percibió vibración o anormal cuando se percibió al inicio, pero no a los 5 segundos). Se evaluó el reflejo aquiliano en ambos tobillos resultados: 0 (ausente con refuerzo), 1 (presente, disminuido), 2 (normal), 3 (aumentado) o 4 (muy aumentado, con clonus). Se utilizó el monofilamento Semmes-Weinstein 5,07 de 10-gramos en 10 sitios por pie (hallux distal, tercer y quinto dedos del pie, cabeza del primer, tercer y quinto metatarsiano, pie medial, pie lateral y talón, y un sitio dorsal). Cada sitio se tocó una vez evaluándose el intervalo de tiempo (contando hasta 2) durante el cual se evaluó si se sintió el estímulo, o si no lo percibían. Se registraron los resultados del sitio de prueba individual (correcto o incorrecto) en un diagrama de los dos pies y la puntuación total correcta para cada pie. En cada caso, si un solo sitio era incorrecto, se probaba dos veces más. Si ambas pruebas adicionales eran correctas, entonces el sitio se registraba como correcto, resultados: alterado, ante la identificación incorrecta del estímulo en cualquiera de los 8 sitios plantares en cada pie, con el talón y el dorso del pie excluidos por la probable presencia de callos o normal. Además, se comparó la sensibilidad de un examen de monofilamento en 4 sitios (dedo gordo del pie y cabeza del primero, tercero y quinto metatarsiano) con el examen completo. Las características de las pruebas diagnósticas fueron (comparador monofilamento): reflejo aquiliano S=56%, E=73%, pinchazo S=83%, E=40%, posición S=20%, E=98%, diapasón

S=51%, E=76%. El examen simplificado de monofilamento con solo 4 sitios por pie detectó el 90% de las personas con una evaluación completa alterada, S=93%, E=29% [44]. **Diapasón: calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión.**

**El diapason presentaría una aceptable sensibilidad y VPP para diagnóstico de neuropatía diabética.** Un estudio transversal (Kastenbauer, 2004, Viena) evaluó el diapason Rydel-Seiffer de 128 Hz para el diagnóstico de polineuropatía diabética. Incluyó personas con diabetes: n=2.022, edad media 57,1 ± 15,6 años. La polineuropatía diabética se diagnosticó mediante el monofilamento Semmes-Weinstein, reflejo aquiliano y el umbral de percepción de vibraciones mediante diapason y neurotensiómetro + la presencia de signos neuropáticos (dolor, edema y sensibilidad a la temperatura alterada del pie, deformidades, piel seca, callos o ulceración (tres o más síntomas presentes). Cuando el reflejo aquiliano + el monofilamento estaban alterados se diagnosticó disfunción del nervio periférico. Cuando también sufrieron signos neuropáticos, se diagnosticó neuropatía sintomática. El examen del monofilamento se realizó con un monofilamento 5,07 de 10-gramos en 9 sitios sin callos de ambos pies (ocho sitios plantares: primer, tercer y quinto dedo del pie, respectivas cabezas metatarsianas, mediopié, talón, y el dorso del pie). Se consideró alterada la prueba ante la insensibilidad a la presión del monofilamento en más de dos sitios por pie. El reflejo aquiliano se evaluó con un martillo de reflejos estándar y se consideró alterado cuando no se observó reflejo en uno o ambos miembros. El umbral de percepción a las vibraciones se evaluó en el pulpejo de ambos hallux en posición supina, utilizando un diapason Rydel-Seiffer® de 128 Hz (C. Reiner, Viena, Austria) y un neurotensiómetro eléctrico (A. Horwell, Londres, Reino Unido), que vibra a 56 Hz. Al sensarlo con el diapason, la persona informaba cuando dejaba de percibir la vibración, determinando un puntaje en una escala (9 puntos: 0/8 a 8/8). El neurotensiómetro se colocó en el pulpejo del hallux y la vibración se incrementó gradualmente hasta que se informaba la percepción de la misma. Para cada pie, se descartó la primera lectura y se registraron las tres siguientes, a partir de las cuales se calculó el valor medio para ambos miembros inferiores. Para definir los valores normales para las mediciones del diapason, se investigaron 175 personas sin diabetes con una edad media de 61,9 ± 8,0 años para detectar su umbral de percepción a las vibraciones utilizando el mismo protocolo. Del total de los participantes con diabetes, 87 (4,3%) tenían antecedentes de úlcera neuropática del pie, 10,3% prueba de monofilamento anormal, 27,1% reflejos tendinosos ausentes y 34,7% síntomas de polineuropatía periférica. En 1.917 casos, la percepción a las vibraciones fue normal con el diapason y anormal en 105 (5,2%). La prueba de monofilamento resultó alterada en 7,2% de las personas con prueba de diapason normal, y en 66,7% (p=0,001) de las que registraban prueba del diapason alterada; esta relación en comparación con el reflejo aquiliano ausente resultó en el 24,8% y 68,6% respectivamente (p=0,001); para la prueba de monofilamento alterado + reflejo aquiliano ausente resultó en el 4,2% y 44,8% respectivamente (p=0,001) y para la neuropatía sintomática, 3% y 41,9% respectivamente (p=0,001). El umbral de percepción a las vibraciones evaluado por el neurotensiómetro fue 2,5 veces mayor en personas con una prueba de diapason alterada (32,0 ± 9,8 vs. 12,5 ± 6,4 V, p=0,001). Las características del diapason para el diagnóstico de disfunción del nervio periférico (monofilamento alterado + reflejo aquiliano ausente) fueron: S=96%, E=45%, VPP=97%; para el diagnóstico de neuropatía sintomática, los valores correspondientes fueron S=97%, E=42% y VPP=97%. El diapason y el neurotensiómetro

correlacionaron (92,1% de las personas resultaron dentro del rango de 2 DE) [45]. **Calidad de la evidencia baja por riesgo de sesgo y evidencia indirecta.**

### **Características operativas de la prueba táctil**

**La prueba táctil de Ipswich podría presentar una adecuada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de pérdida de sensación protectora/neuropatía sensitiva comparada con el monofilamento.** Un estudio transversal (Sharma, 2014, Reino Unido) comparó la prueba táctil de Ipswich realizada en el hogar por no profesionales (amigo/a, pariente o cuidador/a) con una evaluación estándar de monofilamento de 10-gramos realizada por médico/a en una clínica. Incluyó personas con diabetes sin antecedente de amputaciones (n=331, edad media 60 años, 52,5% hombres)[46]. La prueba consistió en tocar ligeramente la punta del primer, tercer y quinto dedo de cada pie de los casos con la punta del dedo índice del evaluador durante 1 a 2 segundos mientras los ojos del paciente estaban cerrados. La prueba de comparación fue la percepción de presión utilizando el monofilamento estándar de 10 gramos de Neuropen (Owen Mumford, Chipping Norton, Reino Unido), realizado por un proveedor de atención médica capacitado/da (enfermería, diabetología, podología). Se consideró que las personas tenían pérdida de la sensibilidad en sus pies si no había sensación en 2 o más de los 6 sitios evaluados. Se observó que un 25,1% (n=83) tenían pérdida de sensibilidad en sus pies con la prueba de monofilamento de 10-gramos. Los/as médicos/as realizaron también la prueba táctil de Ipswich en la clínica con una discordancia en relación con la realizada en los hogares de sólo 7 pacientes (k=0,98; p=0,001). Utilizando la prueba del monofilamento como comparador, las características operativas de las pruebas diagnósticas fueron: prueba táctil de Ipswich en el hogar S=78,3%, E=93,9%, VPP=81,2% y VPN=92,8%, LR+=12,9 y LR-=0,23; prueba táctil de Ipswich en la clínica S=81,2%, E=96,4%, VPP=89,9% y VPN=96,9%, LR+=15 y LR-=0,05[46]. **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo y evidencia indirecta (no compara contra test de referencia).**

**La prueba táctil de Ipswich podría presentar una adecuada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de neuropatía diabética comparada con el monofilamento.** Un estudio transversal (Rayman, 2011) comparó la prueba táctil de Ipswich y el monofilamento de 10-gramos con un umbral de percepción de vibración de  $\geq 25$  V que indica pies en riesgo en personas con diabetes hospitalizadas y asistentes en clínicas de diabetes generales y de pie, sin antecedente de amputación (n=265 individuos, edad media 64,5 años, 79% con DM2, 24% con una úlcera de pie previa). Las pruebas fueron realizadas por médicos/as, podólogos/as y estudiantes de medicina entrenados/das. El umbral de percepción de vibración se midió en ambos hallux utilizando un neurotensiómetro (Horwell Scientific, Reino Unido) considerado como el estándar de oro cuando fue  $\geq 25$  V. La sensación de presión se evaluó utilizando un monofilamento de 10 gramos (Neuropen, Owen Mumford, Reino Unido) aplicado durante 1 a 2 segundos en la punta del primer, tercer y quinto dedo y en el dorso de ambos hallux. La prueba de Ipswich consiste en tocar ligeramente con la punta del dedo índice durante 1 a 2 segundos la punta del primer, tercer y quinto dedo y el dorso del hallux. Se evaluaron dos métodos de detección: el "método A" implicó tocar todos los sitios anteriores en

ambos pies y definió la neuropatía como la insensibilidad  $\geq 2$  de los 8 sitios; el "método B", tocar solo las puntas del primer, tercer y quinto dedo y definió la neuropatía como la insensibilidad  $\geq 2$  de los 6 sitios. Con los ojos cerrados, las personas recibieron instrucciones de decir que sí, cada vez que sentían el toque. Comparado con el umbral de percepción de vibración  $\geq 25$  V, las características operativas fueron: "método A" monofilamento S=85%, E=88%, VPP=89%, VPN=81%, LR+=7,6 LR-=0,16, prueba táctil de Ipswich S=79%, E=90%, VPP=90%, VPN=79%, LR+=8,1, LR-=0,24; "método B" monofilamento S=81%, E=91%, VPP=91%, VPN=81%, LR+=9,1, LR-=0,2, prueba táctil de Ipswich S=76%, E=80%, VPP=90%, VPN=89%, LR+=7,7, LR-=0,27. La comparación directa de la prueba táctil de Ipswich y el monofilamento mostró una discordancia en solo 20 de 265 individuos con el método A ( $k=0,849$ ,  $p=0,0001$ ) y en solo 16 de 265 individuos con el método B ( $k=0,879$ ,  $p=0,0001$ ). La evaluación de la reproducibilidad interoperador observó un acuerdo aceptable ( $k=0,68$ ,  $p=0,001$ )[47]. **Calidad de la evidencia baja por evidencia indirecta e imprecisión (no alcanza el TOI).**

### **PC3a: Ante neuropatía diabética con o sin antecedente de UPD, ¿cuál es la eficacia de la atención por equipo interdisciplinario para prevenir úlceras del pie diabético y amputaciones?**

**POBLACIÓN:** personas con diabetes y neuropatía diabética con o sin antecedente de UPD.

**INTERVENCIÓN:** atención por equipos entrenados.

**COMPARADOR:** ausencia de la intervención o cuidado habitual.

**RESULTADO:** prevención de úlceras del pie diabético y amputaciones.

#### **Resumen de hallazgos (tablas SoF 4)**

En personas con neuropatía diabética, adherir a un programa de cuidado integral de los pies (educación y tratamiento continuo para el cuidado de los pies, incluida la podología) podría reducir la incidencia de úlcera comparado con quienes no adhirieron: incidencia de UPD 0,2% vs 4,4% ( $p<0,01$ ) en personas con pies de bajo riesgo y 0,5% vs 4,3% ( $p<0,01$ ) en presencia de pies de alto riesgo. Por otro lado, el cuidado por equipo interdisciplinario podría disminuir la recurrencia de úlceras: 30,4% vs 58,4% ( $p=0,001$ ). Finalmente, la baja adherencia a la atención multidisciplinaria en menos del 50% de las visitas se asoció a mayor tasa de amputación respecto a los de igual riesgo, pero adherentes (45,5% vs 2,7%,  $p<0,002$ ). **Calidad global de la evidencia baja.**

**Balance entre beneficios y riesgos:** el panel consideró mayoritariamente que, si bien la calidad de la evidencia para la intervención es baja, los beneficios de la atención por equipos interdisciplinarios, en prevención de UPD, superarían a los riesgos, siempre que se cuente con personal entrenado, destacando el rol de podología y enfermería.

**Aceptabilidad:** consideró que muchas personas aceptarían recibir la intervención, aunque algunas podrían no aceptarla por aumentar el número de consultas, demandar tiempo, probablemente traslados e incluso costos.

**Costos:** la mayoría acordó que la intervención implica beneficios que justifican el uso de recursos.

**Conclusiones del panel:** el panel acordó en su mayoría que en personas con neuropatía diabética con o sin antecedente de UPD, la atención integral de los pies por un equipo interdisciplinario entrenado podría reducir la ocurrencia y recurrencia de úlceras. Si bien la calidad de la evidencia es baja, consideró que presenta un balance positivo entre los beneficios y los riesgos, muchas personas informadas preferirían recibir la atención aunque en algunos casos podrían no aceptarla por implicar traslados, mayor tiempo destinado a sus cuidados y costos económicos, al tiempo que destacó la escasez de equipos de esas características, aunque acuerda por mayoría que la intervención proporciona beneficios que justifican el costo de su aplicación, por lo que alcanzó consenso en recomendar condicionalmente a favor de la intervención.

Nº	Intervención	Población	Desenlace	Fuerza	Sentido	Certeza
<b>Prevención de úlceras de pie diabético</b>						
4	Atención integral de los pies por un equipo interdisciplinario	Personas con neuropatía diabética	Ocurrencia y recurrencia de úlceras.	Condicional	A favor	Baja

### Resumen completo de evidencia: cuidado integral del pie por equipo interdisciplinario

**Los cuidados integrales multidisciplinares podrían asociarse a menor riesgo de úlcera.** Una RS (Van Netten y col, 2016) incluyó 5 ECA y 5 estudios no controlados que evaluaron los cuidados integrales del pie diabético definidos como la atención brindada por un/una profesional o equipo de profesionales que tratan a pacientes en múltiples ocasiones con múltiples intervenciones[48].

#### Para el resultado primera úlcera:

- **El cuidado integral del pie brindado por dos integrantes del equipo de salud podría reducir la ocurrencia de úlceras.** Un ECA (Liang y col.) encontró un porcentaje menor de úlceras después de 2 años para el cuidado integral de los pies proporcionado por un/a endocrinólogo/a y un/una enfermero/a, con especialización en diabetes, en comparación con el cuidado estándar solo (ej. 2 horas de educación en diabetes): 0% frente a 24,1%; p=0,014[49]. **Calidad de la evidencia baja por muy serio riesgo de sesgo.**
- **El cuidado integral de los pies por equipo especializado con prescripción de calzado personalizada y ortesis podría reducir la ocurrencia de úlceras.** Una cohorte no controlada (Hamonet y col.) en una clínica multidisciplinaria de pies [50] para atención preventiva (n=24) revisaban la prescripción de zapatos, descargas y ortesis plantares. El equipo (profesionales de fisioterapia, diabetología, dermatología, podología o enfermería) propuso ajustes de prescripción en el 90,3% de los casos:

ortesis plantar todas las veces, ortoplastía en 21,4%, zapatos ortopédicos en 7,1%. El promedio de intervenciones fue de 2,89 por persona. No presentaron úlceras en un análisis retrospectivo de 29 meses (3,46 consultas por paciente). En un análisis prospectivo presentó una úlcera el 16,7% de los casos a 48 meses: 2 vs. 14 a favor de la intervención. **Calidad de la evidencia baja (observacional).**

- **La adherencia a un programa de cuidado integral de los pies podría reducir la ocurrencia de úlceras.** En un estudio prospectivo (Calle-Pascual y col.) de 308 personas con diabetes y neuropatía (clasificados como de bajo y alto riesgo según la evaluación por diapasón), con seguimiento de 4,6 años promedio, evaluados al menos cada 6 meses[51]. El cuidado integral de los pies incluía: garantizar el calzado adecuado, la higiene del pie para caminar, el cuidado de los callos, el corte de uñas, el control de la temperatura del agua, el uso de dispositivos de calentamiento, las características del cuarto de baño, los productos para el cuidado de los pies y la autoinspección. Contó con educación y tratamiento continuo para el cuidado de los pies, incluida la podología. Las personas incluidas en el estudio presentaban 10,9 +/- 8,8 años de duración de diabetes y HbA1c 6,5 +/- 1,3%. Hubo una incidencia de úlcera menor para quienes fueron adherentes al cuidado integral de los pies en comparación con aquellos que no: 0,2% vs. 4,4% ( $p < 0,01$ ) en personas de bajo riesgo y 0,5% vs. 4,3% ( $p < 0,01$ ) en quienes presentaban alto riesgo. **Calidad de la evidencia baja (observacional).**

#### Para el resultado primera úlcera/úlcera recurrente:

- **La atención podológica pocas veces al año, no reduciría la incidencia de UPD.** Un ECA de Van Puttenen y col. ( $n=569$ ) que incluyó personas con neuropatía sin úlcera previa del pie en los 12 meses anteriores concluyó que el tratamiento podológico administrado al menos dos veces al año además de la atención estándar no redujo significativamente la incidencia de úlceras en 3 años sobre la atención estándar sola: 10% vs. 11% ( $p=0,89$ )[52]. Sin embargo, el grupo de atención podológica tuvo menos úlceras infectadas o profundas: 11% vs. 37% ( $p \leq 0,03$ ) y el costo del tratamiento en el grupo intervención fue del 25% de los costos en el grupo control. **Calidad de la evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión (no alcanzar TOI).**
- **La educación y suministro de calzado ancho podría reducir la ocurrencia y recurrencia de úlceras en personas con neuropatía diabética.** Un ECA (Cisneros y col.) de 53 pacientes con diabetes y neuropatía con seguimiento a 24 meses de cuidado integral de los pies basado en educación (reuniones grupales de 90 minutos semanales) y suministro del calzado protector, tanto abierto como cerrado, ancho definido por la distancia desde la cabeza del primero hasta la cabeza del quinto metatarsiano, y el tamaño, por la mayor longitud del pie [53]. Todos los casos se sometieron a un examen clínico de los pies (color, temperatura, presencia de hiperqueratosis, grietas, ampollas, áreas de enrojecimiento y lesiones), evaluación de pulsos (pedio y tibial posterior) y deformidades (dedo en garra, dedo en martillo o protuberancias óseas): Se les daba recomendación de uso diario. El grupo intervención mostró una incidencia de úlceras menor en números absolutos en comparación con la atención estándar 8/21 vs. 8/14 ( $p=0,317$ ) y para la recurrencia 1/8 vs. 5/8 a favor de la intervención ( $p=0,119$ ). **Calidad de la evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión.**

- **La educación diabetológica para el automanejo (EDAM) muy probablemente reduzca la ocurrencia/recurrencia de úlceras en personas con neuropatía diabética y/o úlceras previas/deformaciones.** Un ECA abierto de Monami y col, publicado en 2015 no incluida en la RS de Van Netten (n=121 en DM2) en personas con pie de alto riesgo evaluó EDAM y ocurrencia/recurrencia de UPD[54]. El IMC promedio fue 30 kg/m<sup>2</sup> y la HbA1c promedio cercana a 7%. El pie de alto riesgo cumplía al menos uno de tres criterios en opinión del investigador: neuropatía, úlcera previa del pie diabético o anomalías del pie con riesgo de úlcera. La intervención consistió en un programa de dos horas a grupos de 5 a 7 pacientes, que incluyó una sesión cara a cara de 30 minutos sobre los factores de riesgo para las úlceras del pie y una sesión interactiva de 90 minutos con ejercicios prácticos sobre comportamientos para reducir el riesgo. El estudio finalizó prematuramente debido a que todas las úlceras incidentes eran en el grupo control (seis) durante el seguimiento de 6 meses (10% versus 0%). **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.**

#### Para el resultado úlcera recurrente:

- **La atención podológica sumada a la atención del pie podría reducir la recurrencia de UPD.** Un ECA realizado por Plank y col. (n=93) en personas con diabetes con úlcera previa curada, comparó tratamientos de podología semanal iniciados dentro de las cuatro semanas de forma gratuita + atención estándar vs atención estándar con seguimiento a 2 años[55]. A todos les brindaban educación en donde se informaba la importancia de la intervención por podología. Corroboraron la presencia de neuropatía por diapason o monofilamento. Las prácticas realizadas comprendían: corte o extracción de callos y callosidades, corte de uñas, tratamiento de uñas encarnadas, aplicación de cremas para la piel y otras medidas higiénicas. No había diferencias entre los grupos en cualquiera de las características clínicas o relacionadas con el pie (amputación, circulación periférica o uso de calzado terapéutico, etc.). La media de seguimiento fue de 386 días. La incidencia de úlceras en el análisis por pie: 22% vs. 38% (p=0,03) y en el análisis por paciente: fue 38% vs. 57% (p=0,09) y a favor del grupo intervención. Las úlceras se ubicaron en 64% en la superficie plantar del antepié y dedos de los pies, en 22% dorsales en el dedo, en 10% en la parte posterior del pie, y en 4% en el dorso del pie. **Calidad de la evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión (por no alcanzar TOI).**
- **El equipo interdisciplinario que incluye podología y educación podría reducir la recurrencia de UPD.** En una cohorte prospectiva (Dargis y col., n=145 con antecedente de úlcera neuropática) evaluó el cuidado multidisciplinario (enfermería, podología y medicina) que incluyó: podología regular, educación cada 3 meses y la provisión de calzado especializado según fuera necesario, con al menos una visita cada 3 meses vs. cuidado estándar, con seguimiento a 2 años[56]. El cuidado por equipo multidisciplinario se asoció a menor recurrencia de úlceras: 30,4% vs. 58,4% (p=0,001). **Calidad de la evidencia baja (estudio observacional).**
- **La adherencia a una atención multidisciplinaria podría reducir el riesgo de recurrencia de UPD y de amputación.** Un estudio prospectivo no controlado (Armstrong y col.) seguimiento: 3 años, encontró que una mayor adherencia a la atención multidisciplinaria (al menos el 50% de las visitas) que se basaba en la clasificación de

riesgo de la Universidad de Texas (*Diabetic Foot Classification System*) presentó una tasa de recurrencia de la úlcera reducida 2,5 veces comparado con el grupo poco adherente[57]. Además, los/las pacientes de categoría 3 poco adherentes tuvieron mayor tasa de amputación respecto a los de igual riesgo, pero adherentes (45,5% vs. 2,7%,  $p < 0,002$ ). **Calidad de la evidencia baja por muy serio riesgo de sesgo.**

- **El cuidado integral de los pies por equipo especializado con prescripción de calzado y ortesis podría reducir la recurrencia de úlceras.** La cohorte no controlada (Hamonet y col.) en una clínica multidisciplinaria de pies evaluó recurrencia de UPD ( $n=42$ , 24 sin osteítis y 18 con osteítis en el momento de la primera consulta)[50]. Cuando se completó la curación de la UPD, la prevención secundaria se evaluó en 37 personas (88,1%). Las modalidades de prevención secundaria después de la UPD fueron: ortesis plantar 88,1%, zapato ortopédico 44,8% y ortoplastia 14,3% (0,4 consultas por pacientes). Se analizó por separado la evolución de casos con y sin osteítis: sin osteítis, la tasa de recurrencia fue del 8,33% (2 pacientes); con osteítis, la tasa de recurrencia fue de 5,56% en el seguimiento a 48 meses. La tasa de recurrencia para pacientes derivados/as inicialmente para prevención secundaria ( $n=12$ ) fue del 25% en el seguimiento prospectivo a 48 meses (0,08 consultas por pacientes). **Calidad de la evidencia baja (estudio observacional).**

**La atención por equipo interdisciplinario del pie podría reducir las amputaciones vinculadas a la prevención y atención de las UPD.** La RS-MA publicada por Buggy y col. (2017) evaluó la eficacia del abordaje de un equipo multidisciplinario para la UPD en personas adultas con diabetes comparado con la atención individual o un modelo no estructurado, para disminuir las amputaciones, el desarrollo de UPD y mejorar la cicatrización de las heridas [58]. Además, evaluó las experiencias de los/las pacientes, la mortalidad y el uso de recursos, que incluyeron la duración de la hospitalización y el costo de la atención. Se identificaron 19 estudios, realizados en un contexto de atención hospitalaria. Las personas incluidas en el estudio tenían diagnóstico de diabetes con complicaciones que afectaban a los pies, incluyendo UPD pasadas y/o presentes. Los diseños de los estudios incluyeron 11 estudios retrospectivos, 4 estudios prospectivos, un ensayo controlado aleatorizado y una revisión sistemática. Las tasas de amputación se informaron en todos los estudios. Esto incorporó amputaciones totales, amputaciones mayores, amputaciones menores y tasas de reamputación o una combinación de ellas. Las tasas totales de amputación se informaron en todos los estudios, aunque no se pudieron metaanalizar debido a una gran heterogeneidad ( $I^2=69\%$ ;  $p=0,007$ ). Las personas del grupo experimental tenían casi 5 veces menos probabilidades de sufrir una amputación de la extremidad inferior que las del grupo de control (MD -4,97 IC95% -5,21 a -4,73;  $p \leq 0,00001$ ). Otros 3 estudios encontraron una diferencia estadística significativa a favor del grupo experimental al comparar las tasas totales de amputación antes y después de la atención del equipo multidisciplinario: OR 0,35 IC95% 0,23 a 0,53;  $p < 0,00001$ ; OR 0,35 IC95% 0,21 a 0,60;  $p=0,0001$ ; OR 0,65 IC95% 0,47 a 0,90;  $p=0,01037$ . Cuatro estudios adicionales no identificaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas totales de amputación entre ambos grupos: OR 1,86 IC95% 0,34 a 10,12;  $p=0,47$ ; OR 1,12 IC95% 0,62 a 2,03;  $p=0,71$ ; OR 0,60 IC95% 0,34 a 1,06;  $p=0,08$ ; OR 0,85 IC95% 0,58 a 1,26;  $p=0,43$ . Del total de los estudios, 9 informaron amputaciones mayores y 8, amputaciones menores. El metaanálisis de los resultados



de 5 de estos estudios para amputaciones mayores encontró que hubo una reducción del 37% en las probabilidades de tener una amputación en el grupo experimental en comparación con el grupo de control (OR 0,63 IC95% 0,48 a 0,82;  $p=0,0006$ ). Los estudios que no fueron adecuados para el metaanálisis también informaron una reducción de la diferencia estadística en las amputaciones mayores a favor de los grupos experimentales ( $p<0,000541$  y  $p<0,00137$ ). El metaanálisis de los datos de cuatro estudios, pertenecientes a amputaciones menores, no encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de estudio (OR 0,96 IC95% 0,75 a 1,22;  $p=0,73$ ). La tasa de reamputación se documentó en dos estudios. En ambos se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo experimental. En un estudio se encontró una reducción del 59% en las probabilidades de tener una nueva amputación (OR 0,41 IC95% 0,20 a 0,85;  $p=0,02$ ) y se informó una disminución del 36% al 22% ( $p <0,05$ ) en el segundo, sin embargo, los datos específicos no se presentaron en el estudio. **Calidad de la evidencia baja (estudios observacionales).**

### **PC3b: Ante neuropatía diabética con o sin antecedente de UPD, ¿cuál es la eficacia de los calzados especiales, ortesis u otros para prevenir úlceras del pie diabético y amputaciones?**

**POBLACIÓN:** personas con diabetes y neuropatía diabética con o sin antecedente de UPD.

**INTERVENCIÓN:** calzados especiales, ortesis, plantillas u otros.

**COMPARADOR:** ausencia de la intervención.

**RESULTADO:** prevención de úlceras del pie diabético y amputaciones.

#### **Resumen de hallazgos** (tablas SoF 5a a 5c)

##### **En personas con neuropatía diabética**

- El uso de ortesis para las deformaciones de los dedos (correctora, aditiva o protectora según las características de la deformidad y las condiciones locales) más atención estándar vs. atención estándar exclusiva (desbridamiento agudo + plantilla suave y calzado extraprofundo) podría reducir la ocurrencia de UPD: 1,1% vs. 15,4% ( $p<0,001$ ). Las plantillas diseñadas para disminuir la fricción del calzado y la presión de la planta del pie + calzado extra profundo, educación y evaluación periódica por podología vs. calzado extra profundo, educación y evaluación periódica por podología podría reducir la incidencia de UPD un 2% vs. 6,7% ( $p=0,08$ ).
- La adherencia al uso de un calzado personalizado con alivio de la presión guiado por la medición de la presión en el zapato al menos el 80% del tiempo de actividad (comparado con un calzado personalizado sin dicho alivio) podría reducir la recurrencia de UPD: 25,7% vs. 47,8%; OR 0,38 IC95% 0,15 a 0,99 ( $p=0,045$ ). El calzado terapéutico extra profundo con plantillas a medida vs. zapatos habituales, podría reducir las UPD en un 27,7% vs. 58,3%; OR 0,26 IC95% 0,2 a 1,54 ( $p=0,009$ ).
- El calzado terapéutico con suela tipo rocker (en mecedora) podría reducir la recurrencia de UPD comparado con calzado terapéutico con suela semi rígida  $n=6$  (23%) vs.  $n=16$  (64%). En el grupo con adherencia al uso del calzado terapéutico

>60%, la suela rígida rocker mejoró el tiempo de supervivencia libre de recurrencia de UPD ( $p=0,019$ ).

**Calidad global de la evidencia: baja.**

**Balance entre beneficios y riesgos:** el panel destacó que el calzado adecuado, con uso de plantillas personalizadas u ortesis cuando se requiera, es fundamental para corregir el apoyo, evitar zonas de hiperpresión y evitar lesiones, y si bien la calidad de la evidencia es baja, acuerda que existe un balance positivo entre los beneficios del uso de calzados adecuados y ortesis y los riesgos e incomodidades para los pacientes..

**Aceptabilidad:** coincide en que la intervención sería aceptada por personas adecuadamente informadas, aunque algunas mujeres podrían ser más reticentes por factores estéticos. Por otro lado, consideran que puede haber accesibilidad limitada a la ortesis y una dificultad en la adaptación a la misma que también impacte en las preferencias personales.

**Costos:** la mayoría del panel acuerda que los beneficios de la intervención justifican el uso de recursos.

**Conclusiones del panel:** el panel acordó que el uso de calzado ancho y profundo u ortopédico, plantillas personalizadas y, para los dedos con deformidades el uso de ortesis, según cada caso serían intervenciones efectivas para reducir la ocurrencia y recurrencia de úlceras en personas con diabetes que presentan neuropatía diabética. A su vez mencionó que, si bien la calidad de la evidencia es baja, existe un balance positivo entre los beneficios y riesgos que justificaría los costos de su implementación. Por otro lado, el panel plantea que si bien las intervenciones serían aceptadas por la mayoría de las personas adecuadamente informadas, en algunos casos, especialmente mujeres, podrían no preferirlas. El panel alcanzó consenso en recomendar condicionalmente a favor de este grupo de intervenciones.

Nº	Intervención	Población	Desenlace	Fuerza	Sentido	Certeza
<b>Prevención de úlceras de pie diabético</b>						
	uso de calzado ancho y profundo u ortopédico, plantillas personalizadas y para los dedos con deformidades el uso de ortesis (apoyos u otros dispositivos externos de silicona a medida).	Personas con neuropatía diabética	Ocurrencia y recurrencia de úlceras.	Condicional	A favor	Baja

## Resumen completo de evidencia: calzado terapéutico, plantillas y ortesis

**El uso de calzado terapéutico, plantillas y ortesis de siliconas para los dedos podría reducir la ocurrencia o recurrencia de úlceras.** La RS (Van Netten y col., 2016) evaluó 7 ECA, 3 estudios de cohortes y 9 estudios no controlados[48]. Nota: para la tabla SoF se eligieron estudios con n igual o mayor a 300.

### Para la primera úlcera:

- **Las ortesis para las deformaciones de los dedos muy probablemente reducen la ocurrencia de úlceras en personas con neuropatía diabética.** Un ECA publicado por Scire y col. (n=167, con neuropatía diabética con deformidades e hiperqueratosis localizada en el antepié) con seguimiento a 3 meses, mostró menos úlceras y lesiones hiperqueratósicas con uso de uno de los tres tipos de ortesis (correctora, aditiva o protectora) de silicona digital a medida según las características de la deformidad tratada y las condiciones locales + atención estándar vs. atención estándar sola (desbridamiento agudo, plantilla "suave" y calzado extra profundo): 1,1% vs. 15,4% para úlceras (p<0,001) y 41% vs. 84% para lesiones hiperqueratósicas (p=0,002)[59]. **Calidad de la evidencia moderada por riesgo de sesgo.**

### Para el resultado primera úlcera/úlcera recurrente:

- **Las plantillas diseñadas para reducir fricción + calzado extra profundo podrían reducir la ocurrencia/recurrencia de úlceras comparado con plantillas estándar.** Un ECA publicado por Lavery y col. (n=299), evaluó la efectividad de plantillas diseñadas en personas con neuropatía diabética o arterial o pies de alto riesgo[60]. Las personas presentaban neuropatía diabética y pérdida de la sensación protectora, deformidades o úlceras previas (26%), sin úlcera o sitio de amputación abierto, artropatía de Charcot, enfermedad arterial periférica severa, amputación transmetatarsiana del pie o infección con seguimiento a 18 meses. Las plantillas fueron diseñadas para reducir el estrés por fricción del calzado tanto para reducción de la presión como el corte en la planta del pie, con un acetato de etilvinilo en una almohadilla superior de 35 durómetros (espesor de 3 mm), una almohadilla inferior de 45 durómetros (espesor de 3 mm) y una cubierta superior de espuma de polietileno reticulada de celdas cerradas de 20 durómetros (1,5 mm), aglutinantes elásticos que mantenían la plantilla unida y 2 hojas finas antiadherentes que se colocaron entre las almohadillas superior e inferior. En ambos grupos se utilizó calzado terapéutico extra profundo, educación y evaluación periódica del pie por un podólogo/a. Las plantillas fueron reemplazadas cada 4 meses y los zapatos una vez al año. El grupo intervención se asoció a incidencia de úlceras vs. el grupo estándar: 2% vs. 6,7% (p=0,08); OR 3,47 IC95% 0,96 a 12,67. **Calidad de evidencia baja por muy serio riesgo de sesgo.**
- **El seguimiento estructurado con el uso de ortesis y zapatos reduciría la ocurrencia/recurrencia de úlceras comparado con solo la consejería del calzado en personas con alto riesgo de úlcera de PD.** El ECA realizado por Rizzo y col. (n=298, con neuropatía diabética, 20% con úlcera previa) comparó la intervención intensi-

va (educación sobre estrategias preventivas de UPD, plantillas hechas a medida, y zapatos fabricados de acuerdo con algoritmo de prescripción, principalmente calzado semi-ortopédico) vs. atención estándar (educación sobre estrategias preventivas de UPD y consejería sobre uso de zapatos cómodos con características no traumáticas)[61]. La incidencia de úlceras a 1, 3 y 5 años fue menor en el grupo intervención: 11,5%, 17,6% y 23,5% respectivamente vs. 38,6%, 61% y 72%, respectivamente ( $p=0,001$ ), pero hubo un gran desgaste después de 1 año. **Calidad de la evidencia baja por muy serio riesgo de sesgo.**

#### Para la úlcera recurrente:

- **Zapatos anchos y profundos + plantillas personalizadas basadas en la forma y la presión descalzo reducirían las úlceras recurrentes comparado con zapatos anchos y profundos + plantillas personalizadas solo basadas en la forma.** Un ECA realizado por Ulbrecht y col. ( $n=130$ , seguimiento a 15 meses) incluyó pacientes con pérdida de la sensibilidad protectora y antecedente de UPD reciente ( $>1$  semana y  $<4$  meses) en la cabeza del metatarso, con presión plantar descalza máxima en el área de esta úlcera previa y comparó el uso de plantillas personalizadas basadas en la forma y la presión descalzos, focalizando en la descarga de la región de la cabeza metatarsiana vs. plantillas personalizadas basadas en la forma, usadas en zapatos extra profundos para personas con diabetes. El grupo intervención se asoció a menor incidencia de úlceras recurrente: 9,1% vs. 25% ( $p=0,007$ ). La recurrencia de úlcera plantar en la cabeza metatarsiana fue mayor en el grupo control vs. el grupo de la intervención: HR 3,4 IC95% 1,3 a 8,7[62]. **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión (por no alcanzar TOI).**
- **Zapatos anchos y profundos con alivio de la presión guiados por la medición de la presión en el zapato, podrían reducir la recurrencia de úlcera comparado con calzado personalizado sin dicho alivio sólo cuando el uso es durante al menos el 80% del tiempo.** El ECA publicado por Bus y col. ( $n=171$ , seguimiento a 18 meses) incluyó pacientes con pérdida de la sensibilidad protectora y antecedente de UPD plantares recientemente curadas, comparó el calzado personalizado con alivio de la presión guiado por la medición de la presión en el zapato vs. calzado personalizado sin dicho alivio, sin diferencias significativas en la recurrencia de la úlcera: 38,8% vs. 44,2%; OR 0,8 IC95% 0,44 a 1,47 ( $p=0,48$ ). Sin embargo, dicha diferencia fue mayor cuando el calzado personalizado se usó durante al menos el 80% de su actividad medida: 25,7% vs 47,8%; OR 0,38 IC95% 0,15 a 0,99 ( $p=0,045$ ) [63]. **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión (por no alcanzar TOI).**
- **Zapatos terapéuticos con insertos personalizados/prefabricados comparado con el propio calzado del paciente muy probablemente sea similar en recurrencia de úlcera.** Otro ECA (Reiber y col.;  $n=400$ , seguimiento a 2 años) que incluyó personas con antecedentes de UPD o infección del pie que requiriese antibiótico, sin deformación del pie, comparó el uso de zapatos terapéuticos con insertos de corcho de densidad media personalizados con una cubierta de células cerradas de neopreno, zapatos terapéuticos con insertos de poliuretano cónicos prefabricados con una cubierta de nylon cepillado o el propio calzado del paciente. No se encontraron diferencias significativas en la proporción de personas con úlcera recurrente entre los grupos: 15%, 14% y 17% respectivamente. En el análisis por intención de

tratar, el riesgo de úlcera recurrente de los pacientes asignados a zapatos terapéuticos con insertos personalizados vs. el propio calzado fue: RR 0,88 IC95% 0,51 a 1,52 y en zapatos terapéuticos con insertos prefabricados vs. el propio calzado fue: RR 0,85 IC95% 0,48 a 1,48. El riesgo de úlcera recurrente entre las personas sin sensibilidad en el pie vs. aquellas con sensibilidad fue: RR 3,68 IC95% 1,81 a 7,49[64]. **Calidad de evidencia moderada por imprecisión.**

- **El calzado terapéutico podría reducir la recurrencia de úlcera comparado con los zapatos habituales.** Un ECA (Uccioli y col.; n=69, seguimiento 1 año) que incluyó pacientes con antecedentes de UPD, comparó el uso de zapatos terapéuticos extra profundos con plantillas a medida vs. zapatos habituales, encontrando una proporción menor de pacientes con úlcera en el pie en el grupo intervención: 27,7% vs. 58,3%; OR 0,26 IC95% 0,2 a 1,54 (p=0,009) [65]. **Calidad de la evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión (por no alcanzar TOI).**

### Calidad global de la evidencia para zapato terapéutico y plantillas: baja.

La RS publicada por Spencer y col. (2000) incluyó 2 ECA que evaluaron dispositivos ortopédicos en personas con DM2 para la prevención de úlceras[66].

Un ECA (n=69, seguimiento: 1 año), con alto riesgo de sesgo, comparó dispositivos de alivio de presión (calzado y aparatos ortopédicos) vs cuidado estándar (educación para cuidados del pie más calzado ordinario). Los zapatos fabricados (zapatos extra-profundos personalizados para adaptarse a plantillas y deformidades de los pies) redujeron la incidencia de úlcera del pie (RR 0,47 IC95% 0,25 a 0,87; NNT 4 IC95% 2 a 14). El número de meses libres de úlceras aumentó de 3,7 a 9,1 (DM ponderada 5,4 meses, IC95% 3,78 a 7,02). Calidad de la evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión (por no alcanzar TOI).

Un ECA (n=150, seguimiento: 1,5 años) DM1 y DM2 (94%), comparó las ortesis que proporcionan amortiguación plantar (profundidad de 9,6 mm de espuma) vs ortesis con mayor área de superficie plantar y, por lo tanto, reducción de presión. El riesgo de desarrollar callos o úlceras (referidas como nuevas lesiones) fue: RR 0,83 IC95% 0,29 a 3,55, mientras que el riesgo de recurrencia de las lesiones fue: RR 1,66 IC95% 0,29 a 9,58. **Calidad de la evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión.**

- **El calzado terapéutico con suela tipo rocker podría reducir la recurrencia de UPD.** Un ECA reciente de López Moral y col. (2019) con 51 personas con neuropatía diabética recientemente curados de UPD fueron aleatorizados a calzado terapéutico con suela semi-rígida (control) o calzado terapéutico con suela rígida tipo rocker (grupo experimental) [67]. Seguimiento a 6 meses (una visita cada  $30 \pm 2$  días) o hasta recurrencia. Por intención de tratar, 16 (64%) y 6 (23%) personas en los grupos control y experimental tuvieron recurrencia de úlceras, respectivamente. Entre el grupo con adherencia al calzado terapéutico >60%, el análisis multivariado mostró que la suela rígida rocker mejoró el tiempo de supervivencia libre de recurrencia de la úlcera en presencia de diabetes con polineuropatía y antecedentes de UPD (p=0,019). **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión (por no alcanzar TOI).**

## Amputaciones

**La intervención por podología podría no reducir el riesgo de amputación.** Una RS-MA (5 estudios: 2 ECA y 3 cohortes) incluyeron personas con diabetes con bajo y alto riesgo de amputación (ej. diálisis) usando el *Diabetic foot risk stratification*[68]. La atención por podología comparado con no contacto o instrucciones escritas respecto a la amputación fue: 2 ECA (n=621) RR 1,41 IC95% 0,20 a 9,78 y 3 cohortes (n=445.286) RR 0,73 IC95% 0,39 a 1,33. **Calidad de evidencia baja por muy seria imprecisión.**

## Cura húmeda

### Resumen de hallazgos

Las GPC seleccionadas no realizan recomendaciones sobre la utilización de cura húmeda por sobre cura seca para el manejo de úlcera neuropática de pie diabético, sino que recomiendan distintos tipos de cura húmeda. Un estudio publicado en 1962 realizado en animales demostró que la costra seca que normalmente cubre una herida superficial retarda la epitelización, y si se evita la formación de la costra, la tasa de epitelización aumenta notablemente[69]. Los ECA que evaluaron la eficacia de distintos productos para la curación de heridas utilizan mayoritariamente como comparador la cura seca como el equivalente a no intervención o placebo.

**Conclusiones:** la cura húmeda, junto a la remoción de los tejidos desvitalizados, el control de la infección, el manejo del exudado y el cuidado de los bordes, aporta un lecho adecuado para la epitelización y el cierre de la úlcera. La publicación del estudio de Winter en 1962 marcó un antes y un después en la cura de heridas y existe consenso universal en la comunidad científica respecto a que la cura en ambiente húmedo constituye un estándar indiscutible del tratamiento de la UPD neuropática. Si bien el estudio no se reprodujo en humanos, los ensayos clínicos que evaluaron los distintos productos para la cura de heridas han mostrado que en todos los casos, la cura húmeda es superior a la cura seca. Por lo tanto, se concluye recomendar fuertemente a favor de la cura húmeda para el tratamiento de la úlcera neuropática de pie diabético: **RECOMENDACIÓN PRIMORDIAL (motherhood statement).**

Nº	Intervención	Población	Desenlace	Fuerza	Sentido	Certeza
<b>Prevención de úlceras de pie diabético</b>						
7/8	Cura húmeda	Úlcera neuropática	Cierre de la úlcera	Fuerte	A favor	<i>Motherhood statement</i>
	Crema con colagenasa. Hidrogel. Apósitos/ planchas de alginato de calcio. Apósitos de hidrofibras. Apósitos de colágeno. Miel tópica estéril de elaboración farmacéutica. Agentes antimicrobianos (apósito no adherente de iodopovidona, plata). Apósitos de hidrocólide.			Condicional	A favor	Baja

**PC4: En personas adultas con úlcera neuropática del pie diabético no complicada (incluyen infección local y leve, con eritema menor a 2 cm alrededor de la úlcera), ¿cuáles son las estrategias efectivas de desbridamiento (cortante, autolítico, enzimático) del lecho y bordes?**

**POBLACIÓN:** personas con diabetes y úlcera neuropática del pie diabético no complicada\*.

**INTERVENCIÓN:** estrategias de desbridamiento (cortante, autolítico, enzimático) del lecho y bordes.

**COMPARADOR:** ausencia de la intervención o cuidado habitual.

**RESULTADO:** cierre de úlcera, amputaciones menores y mayores, efectos adversos.

*\*excluye a las UPD muy extensas y/o profundas (lesión que atraviesa la dermis y llega a las fascias, el músculo o el tendón), y a aquellas úlceras con signos clínicos de infección moderada a severa (compromiso de estructuras más profundas que la piel y el tejido celular subcutáneo, presencia de trayecto linfagítico, fascitis, compromiso tendinoso, osteomielitis, artritis séptica, absceso y en las cuales el eritema es mayor a 2 cm desde el margen de la herida); y a aquellas con necrosis o gangrena y/o pulsos ausentes.*

**Resumen de hallazgos (tablas SoF 6 a 9)**

El **desbridamiento** probablemente se asocie a una mayor tasa de curación de las UPD. Los estudios con desbridamiento con productos (autolíticos o enzimáticos) en general eran con desbridamiento cortante previo si era necesario. El desbridamiento **quirúrgico** (como proxy del desbridamiento cortante) podría ser más efectivo que el tratamiento con descarga más gasas de solución salina, con un RR 1,21 IC95% 0,96 a 1,51 para curación completa luego de 6 meses. El desbridamiento **autolítico** muy probablemente se asocie con una mayor tasa de curación de UPD comparado con el tratamiento estándar con gasa con solución fisiológica, con un RR 1,89 IC95% 1,35 a 2,64. El desbridamiento con **hidrogel** muy probablemente sea más efectivo para cierre de UPD comparado con cuidado habitual, con un RR 1,84 IC95% 1,3 a 2,6.

El desbridamiento con **colagenasa** podría ser más efectivo para la curación de las UPD respecto al apósito con solución fisiológica o productos con plata, con una mayor reducción del tamaño de la úlcera luego de 4 semanas de tratamiento del 44% vs 0,8% comparado con apósitos de solución fisiológica.

**Balance entre beneficios y riesgos:** el panel acordó que el desbridamiento del tejido necrótico en UPD neuropáticas no complicadas posee un balance riesgo beneficio a favor de la intervención, remarcando especialmente, en el caso del desbridamiento cortante, la importancia de ser realizado por profesionales con entrenamiento adecuado..

**Aceptabilidad:** consideró que la mayoría de las personas adecuadamente informadas estarían dispuestas a recibir la intervención.

**Costos:** el panel consideró que el beneficio neto esperado de aplicar la intervención justificaría el uso de recursos.

**Conclusiones del panel:** el panel destacó la importancia del desbridamiento en UPD neuropáticas no complicadas que presentan tejidos no viables/desvitalizados. Consideró que presenta un balance positivo entre los beneficios y los riesgos, en manos de profesionales con entrenamiento adecuado, que la mayoría de las personas informadas aceptarían la intervención y justificaría la utilización de recursos. El panel alcanzó consenso en recomendar condicionalmente a favor del desbridamiento en UPD neuropáticas que presenten tejidos que requieran ser removidos.

Nº	Intervención	Población	Desenlace	Fuerza	Sentido	Certeza
<b>Prevención de úlceras de pie diabético</b>						
6	Desbridamiento por profesionales con entrenamiento adecuado, ya sea cortante del lecho y bordes y/o utilizar productos desbridantes en el lecho (autolíticos o enzimáticos) como cura húmeda.	Úlcera neuropática de pie diabético no complicada que presenta tejidos no viables/desvitalizados	Cierre de la úlcera	Condicional	A favor	Moderada

### Resumen completo de evidencia: desbridamiento

NICE recomienda que el desbridamiento en el hospital solo debe ser realizado por profesionales de la salud con entrenamiento adecuado, miembros del equipo multidisciplinario especializado en el cuidado del pie diabético (podología con habilitación para cirugías mínimas, enfermería, cirugía vascular, microbiología, traumatología, radiología intervencionista, cura de heridas, especialistas en ortesis) utilizando la técnica con la que el profesional tenga mayor experiencia, dependiendo del sitio donde se hubiera desarrollado la úlcera y las preferencias del paciente[34]. IWGDF 2019 recomienda que el tejido necrótico y la hiperqueratosis sean removidos lentamente de manera quirúrgica como primera opción, teniendo en consideración las contraindicaciones relativas como el dolor y la isquemia severa[6].

### Revisiones sistemáticas y ECA

Una RS-MA de Edwards y col. del año 2010 comparó distintos métodos de desbridamiento respecto de la curación de las UPD[70]. Se incluyeron 6 ECA, 4 de los cuales incluyeron hidrogel, uno con desbridamiento por larvas y uno con desbridamiento quirúrgico. Los estudios con desbridamiento con productos (autolíticos o enzimáticos) en general eran con desbridamiento cortante previo si era necesario.

**El desbridamiento con hidrogel muy probablemente sea más efectivo para el cierre de UPD comparado con el cuidado habitual.** Un MA que incluyó 3 ECA que compararon hidrogel con cuidado habitual mostró que el hidrogel fue más efectivo para curar las UPD (RR 1,84 IC95% 1,3 a 2,6). **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.**

**El desbridamiento quirúrgico podría ser más efectivo que el tratamiento con descarga + gasas de solución salina.** Un ECA aleatorizó a 41 personas con 46 UPD neuropá-



ticas no isquémicas a recibir desbridamiento quirúrgico o cuidado habitual (descarga y gasas con solución salina)[71]. La intervención consistió en ulcerectomía cónica realizada en quirófano, removiendo las paredes y fondo de la lesión; en aquellos casos donde la presencia de tejido óseo visible bajo las úlceras o si los segmentos óseos interfiriesen con el cierre de la úlcera, los mismos serían removidos con bisturí. Luego de 6 meses de seguimiento, se observó que hubo un mayor número de úlceras que alcanzaron la curación completa en el grupo que recibió tratamiento quirúrgico, dicha diferencia fue 19 de 24 en el grupo control y 21 de 22 úlceras en el grupo intervención con un RR 1,21 IC95% 0,96 a 1,51. Respecto de la recurrencia de la úlcera, se observó también que en el grupo intervención fueron menos frecuentes que en el grupo control (14% vs 41%). **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo (la leve imprecisión es aceptable).**

**El desbridamiento autolítico (hidrogel) muy probablemente se asocie con una mayor tasa de curación de UPD comparado con el tratamiento estándar con gasa con solución fisiológica.** Otra RS-MA de Tarig Elraiyah y col. del año 2016 metaanalizó los resultados de 3 ECA y evidenció que el desbridamiento autolítico se asoció con una mayor tasa de curación (RR 1,89 IC95% 1,35 a 2,64) comparado con un apósito básico de gasa con solución fisiológica[72]. El desbridamiento autolítico se realizó utilizando apósitos del estilo del hidrogel que promueven un ambiente húmedo para favorecer el funcionamiento de las enzimas propias facilitando la remoción del tejido desvitalizado. **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.**

**La colagenasa podría ser más efectiva para la curación de las úlceras del pie diabético respecto al apósito con solución fisiológica o productos con plata.** Una RS intentó determinar cuál es la efectividad de la colagenasa para las úlceras y heridas en general y sus efectos adversos[73]. Incluyeron 2 ECA con úlceras del pie diabético, que no pudieron ser metaanalizados debido a las diferencias en los desenlaces medidos[74] [75]. En ambos estudios se realizó desbridamiento cortante y luego se cubrieron las heridas con colagenasa o el comparador (gasa con solución fisiológica en el primero y productos con plata en el segundo). Los dos ECA fueron realizados por la industria farmacéutica y tuvieron alto riesgo de sesgo. No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto del porcentaje de úlceras curadas luego de 4 semanas en el primero y 6 semanas en el segundo, pero reportan diferencias respecto del cambio en el tamaño de la úlcera desde el inicio del tratamiento que resultó mayor beneficio para las personas que fueron randomizadas al grupo de colagenasa. En el primer ECA en el grupo que recibió colagenasa luego del desbridamiento quirúrgico luego de 4 semanas se evidenció una reducción del tamaño de las úlceras del 44,9%, mientras que en el grupo que recibió gasas con solución fisiológica el cambio del tamaño de las úlceras en promedio aumentó un 0,8%, siendo esa diferencia entre grupos estadísticamente significativa. Calidad de evidencia baja calidad por riesgo de sesgo e imprecisión. En el segundo ECA luego de 6 semanas de seguimiento, se observó que el grupo que recibió productos con plata presentó una reducción del tamaño de la úlcera del 40% y el grupo que recibió colagenasa la reducción fue del 62%. **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión.**

**La colagenasa podría asociarse a efectos adversos como celulitis y dolor local.** Respecto de los efectos adversos, la misma RS de Patry incluyó 10 ECA con heridas como quemaduras superficiales y úlceras por presión y evidenció que fueron más frecuentes en personas que recibieron colagenasa comparados con los que recibieron otros tratamientos no desbridantes como sulfadiazina de plata o hidrogel RR 1,79 IC95% 1,24 a 2,59, siendo la celulitis y el dolor local los más frecuentes[73]. **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo y evidencia indirecta (efectos adversos reportados en ECA que evaluaban el uso de colagenasa en quemaduras superficiales).**

**Calidad global de la evidencia para desbridamiento: moderada.**

**PC5. En personas con úlcera neuropática del pie diabético no complicada (incluyen infección local y leve con eritema menor a 2 cm alrededor de la úlcera)\*, ¿cuáles son los productos eficaces para realizar la cura húmeda y lograr el cierre de la úlcera?**

**POBLACIÓN:** personas con úlcera neuropática del pie diabético.

**INTERVENCIÓN:** productos (parches de colágeno, apósitos/planchas de alginato de calcio, hidrogel, parches de hidrofibras, hidrocoloides, colagenasa, miel, agentes antimicrobianos, apósito no adherente de iodopovidona, plata elemental, hialurónico, otros) para realizar la cura húmeda.

**COMPARADOR:** cuidado habitual, apósito básico u otro apósito activo.

**RESULTADO:** cierre de úlcera, amputaciones menores y mayores, efectos adversos.

\*excluye a las UPD muy extensas y/o profundas (lesión que atraviesa la dermis y llega a las fascias, el músculo o el tendón), y a aquellas úlceras con signos clínicos de infección moderada a severa (compromiso de estructuras más profundas que la piel y el tejido celular subcutáneo, presencia de trayecto linfangítico, fascitis, compromiso tendinoso, osteomielitis, artritis séptica, absceso y en las cuales el eritema es mayor a 2 cm desde el margen de la herida); y a aquellas con necrosis o gangrena y/o pulsos ausentes.

**Resumen de hallazgos** (tabla SoF 10 a 20)

El **ácido hialurónico** podría ser más efectivo que placebo/gasa con parafina para la cierre de las UPD infectadas como no infectadas con un OR 1,71 IC95% 1,01 a 2,90 a 12 semanas. El uso de **miel tópica estéril** de elaboración farmacéutica muy probablemente mejore la tasa de cierre de UPD comparado con placebo, con un OR 1,85 IC95% 1,28 a 2,68 luego de 4 a 17 semanas de seguimiento. El **alginato** podría ser superior que la vaselina para la curación de UPD, con un porcentaje mayor de úlceras curadas luego de 4 semanas de seguimiento (43 vs 28%). Los **antimicrobianos tópicos** podrían favorecer la curación de las UPD tanto infectadas como no infectadas, con un RR 1,28 IC95% 1,12 a 1,45 comparado con no usarlos. Los **apósitos a base de colágeno** podrían ser efectivos para el cierre de las UPD, con un mayor número de úlceras curadas luego de 12 semanas de seguimiento, 51 vs 39. Las **espumas de poliuretano** serían más efectivas que los apósitos básicos (gasas con solución fisiológica, parafina o vaselina) para el cierre de la UPD (RR 2,03 IC95% 0,91 a 4,55) y serían ligeramente más efectivas

que apósitos de alginato (RR 1,50 IC95% 0,92 a 2,44), y podría no haber diferencias al compararlas con los apósitos de hidrocólode (RR 0,88 IC95% 0,61 a 1,26). Existe incertidumbre acerca del uso del **iodo cadexómero** comparado con el tratamiento estándar para la curación de las UPD debido a la muy baja calidad de evidencia disponible.

**Balance entre beneficios y riesgos:** el panel acordó que el balance riesgo beneficio se inclina en favor de la intervención, debido al alto valor que tiene el cierre de la úlcera y la falta de eventos adversos importantes con las diferentes intervenciones.

**Aceptabilidad:** consideró que la intervención sería aceptable para la mayoría de las personas, aunque remarcó que en algunos casos podría verse comprometida por dificultades técnicas en el momento de realizar las curaciones, y la posibilidad de realizarlo ellos mismos o requerir asistencia de terceros.

**Costos:** el panel consideró que el uso de recursos se encuentra probablemente justificado por los beneficios potenciales de las intervenciones y que las consecuencias de no realizar la intervención podrían devenir en mayores gastos futuros debido a las complicaciones de las úlceras. Por otro lado, destacó que la justificación del uso de recursos dependerá del costo de las diferentes opciones.

**Conclusiones del panel:** el panel manifestó que la cura húmeda de la UPD neuropática no complicada, es una intervención primordial que constituye un estándar del tratamiento de las mismas; consideró que presenta un balance positivo entre los beneficios y los riesgos y que podrían utilizarse diferentes productos de acuerdo a las características de la úlcera y la etapa de curación. Acordó que la intervención muy probablemente sea aceptada por la mayoría de las personas, y que los costos de la intervención estarían justificados por el beneficio potencial de la intervención. Sin embargo, destacó que el balance es variable según el costo de cada una de las opciones. El panel alcanzó consenso en recomendar condicionalmente a favor de la cura húmeda de las UPD neuropáticas seleccionando el producto según las características de la lesión, disponibilidad, costos, preferencias de las personas y tipo de dispositivo de descarga a usar, teniendo en cuenta que presentan eficacia similar: crema con colagenasa, hidrogel, apósitos o planchas de alginato de calcio, apósitos de hidrofibras, apósitos de colágeno, miel tópica estéril de elaboración farmacéutica, agentes antimicrobianos (apósito no adherente de iodopovidona, plata) o apósitos de hidrocólode.

Nº	Intervención	Población	Desenlace	Fuerza	Sentido	Certeza
<b>Tratamiento de úlcera de pie diabético (UPD)</b>						
8	<b>Cura húmeda:</b> crema con colagenasa. Hidrogel. Apósitos/ planchas de alginato de calcio. Apósitos de hidrofibras. Apósitos de colágeno. Miel tópica estéril de elaboración farmacéutica. Agentes antimicrobianos (apósito no adherente de iodopovidona, plata). Apósitos de hidrocólode.	UPD neuropática	Cierre de la úlcera	Condicional	A favor	Baja

## Resumen completo de la evidencia: cuidado local de la úlcera

NICE PIE recomienda para el cuidado local de la herida tener en cuenta al seleccionar los apósitos las características de la herida, las preferencias de la persona y del equipo de salud, y la disponibilidad, motivo por el cual consideran que resulta inapropiado realizar una recomendación de un apósito por sobre otro de manera global[34]. No ofrecer antibióticos sistémicos para prevenir las infecciones del pie diabético. Iniciar antibióticos lo más tempranamente posible cuando se sospecha una infección luego de tomar cultivos. Recomienda elegir el esquema antibiótico que mejor se ajuste teniendo en cuenta la severidad de la infección, las preferencias personales, la situación clínica y los costos. Para las infecciones leves, esa guía recomienda iniciar con antibióticos vía oral con actividad contra gérmenes gram positivos y no prolongar el esquema por más de 14 días.

IWGDF 2019 recomienda para el cuidado local de la herida seleccionar los apósitos de acuerdo al control del exudado, confort y costos. Sugiere considerar el uso de apósitos impregnados en sacarosa octasulfato en úlceras neuropáticas no infectadas del pie diabético que fueran refractarias al tratamiento estándar (actualmente no disponible en Argentina)[6].

## Revisiones sistemáticas y ECA

### Ácido hialurónico

**El ácido hialurónico podría ser más efectivo que placebo/gasa con parafina para el cierre de las UPD infectadas como no infectadas.** Una RS-MA de Chao-Pen Chen y col. del año 2014 (4 ECA, n=328) comparó el uso de ácido hialurónico con el tratamiento habitual (placebo o gasa con parafina) respecto del porcentaje de personas que alcanzan resolución completa de la úlcera (plantares y dorsales) de pie diabético a 12 semanas[76]. En la mayoría de los estudios no se incluyeron personas con úlceras infectadas excepto en el de Tankova y col. donde aproximadamente el 70% de los casos tanto en la rama intervención como control tenían heridas infectadas. El área de las úlceras variaba entre 6,7 y 27,3 cm<sup>2</sup>. La gran mayoría de los individuos incluidos en los estudios tenían úlceras en estadio 1 y 2 de Wagner, 18 personas en estadio 3 y solo 4 en estadio 4. Dos de los 4 estudios (con 240 participantes) evaluaron ácido hialurónico en injertos dérmicos. En el grupo al que se le aplicó ácido hialurónico hubo un mayor porcentaje de personas con curación completa de la úlcera respecto del grupo control (OR 1,71 IC95% 1,01 a 2,90). También se observó que el tiempo total para la curación completa de las úlceras fue menor en el grupo que recibió ácido hialurónico con un promedio de entre 50 y 74 días comparado con 58 a 92 días para el grupo placebo. **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo y evidencia indirecta (en gran número de UPD se usaban injertos dérmicos con HYAFF -éster bencílico de ac. hialurónico-).**

## Miel tópica

**El uso de miel tópica estéril de elaboración farmacéutica muy probablemente mejore la tasa de cierre de UPD comparado con placebo.** Una RS del 2016 evaluó la eficacia y seguridad de la miel tópica en las UPD (5 ECA, n=310 y 10 estudios observacionales, n=320)[77]. Los tipos de miel que utilizaron en los estudios primarios fueron: miel no esterilizada comercial preparada para alimentos, miel de manuka con alginato de sodio y jalea real estéril al 5%. Los ECA fueron muy heterogéneos respecto del tipo de úlceras incluidas, parámetros de eficacia medidos y tiempos de seguimiento, por lo que los resultados no pudieron ser metaanalizados. En 3 de los 5 ECA se concluyó que la miel fue mejor que el placebo para el tratamiento de las úlceras del pie diabético, mientras que en los otros dos ECA no hubo diferencias entre ambos grupos. **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión (por no alcanzar TOI, bajo número de eventos en todos los ECA).** No se observaron efectos adversos en los ECA ni en los estudios observacionales incluidos en la revisión.

La reciente RS-MA de Wang y col. del 2019 (5 ECA, n=616) con seguimiento entre 4 y 17 semanas, observó que la utilización de apósitos con miel comparados con otros tipos de apósitos (gasas con solución fisiológica o soluciones de iodopovidona) se correlacionaron con una mayor tasa de curación de úlceras del pie diabético con un OR 1,85 IC95% 1,28 a 2,68[78]. Los estudios primarios que utilizaron miel incluían: miel pura no estéril, jalea real estéril al 5%, miel de manuka con alginato de sodio, apósitos con miel, miel de manuka sola y miel "beri" de Pakistán irradiada. **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo (falta de ciegos y enmascaramiento).**

Un ECA del 2015 comparó el uso de miel tópica con gasas con solución fisiológica en 375 pacientes con UPD sin signos locales de infección Wagner 1 y 2 [79]. La intervención consistió en una primera limpieza local de las úlceras con remoción del tejido necrótico con solución fisiológica, y posteriormente aplicación de miel en el grupo intervención y gasas con solución fisiológica en el grupo control. Luego de un seguimiento máximo de hasta 120 días, 136 heridas (76%) curaron completamente en el grupo que recibió miel comparado con 97 heridas (57%) en el grupo que recibió gasas con solución fisiológica (p=0,001). El tiempo medio de curación fue de 18 días en el grupo que recibió miel (rango 6-120) y 29 días en el grupo de gasa con solución fisiológica (rango 7 a 120 días) (p=0,001). **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo (falta de ciegos y enmascaramiento).**

## Apósitos sintéticos

- **Los apósitos sintéticos de hidrogel, muy probablemente se asocien a mayor cierre de UPD comparados con apósitos básicos de contacto.** Una revisión sistemática intentó determinar la efectividad respecto de la curación de las UPD de los apósitos sintéticos (alginato, hidrogel, espuma de poliuretano e hidrofibras) comparados con apósitos básicos de contacto (gasas con solución fisiológica, gasas secas o gasas con vaselina)[80]. Se seleccionaron 13 ECA y luego de realizar diferentes comparaciones entre los mismos se evidenció que en los estudios que evaluaron hidrogel (3 ECA con 198 pacientes) el hidrogel resultó superior a los

apósitos básicos de contacto respecto de la curación de las úlceras a 16 semanas con un RR 1,80 IC95% 1,27 a 2,5. El resto de las comparaciones entre apósitos sintéticos y apósitos básicos de contacto no arrojaron diferencias. **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión (no alcanza TOI, bajo número de eventos).**

- **Las planchas de hidrocoloide podrían ser similares a otros apósitos de contacto básicos y avanzados (gasas con solución fisiológica, espumas, alginatos) para la curación de úlceras del pie diabético.** Una RS Dumville y col. del 2013 incluyó 5 ECA con 535 pacientes, donde comparaban planchas de hidrocoloide con apósitos básicos de contacto, espumas, alginato y otros tratamientos tópicos[81]. En las diferentes comparaciones observadas, no hubo diferencias en la tasa de curación de las úlceras entre las personas que utilizaron planchas de hidrocoloide versus otros tratamientos. No se encontraron diferencias al comparar el uso de hidrocoloides con espumas (RR 1,14 IC95% 0,80 a 1,64, baja calidad de evidencia por riesgo de sesgo e imprecisión), alginato (RR 1,40 IC95% 0,79 a 2,47, baja calidad de evidencia por riesgo de sesgo e imprecisión) ni apósitos con yodo (RR 1,0 IC95% 0,74 a 1,34, moderada calidad de evidencia por riesgo de sesgo e imprecisión). Al comparar el uso de hidrocoloides con gasas secas o con solución fisiológica, incluyendo 2 ECA con 229 pacientes y un seguimiento entre 24 semanas a un año, no hubo diferencias respecto del número de úlceras curadas entre ambos grupos (RR 1,01 IC95% 0,74 a 1,38). **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo (falta de ciegos y enmascaramiento) e imprecisión (por no alcanzar TOI).**
- **Los hidrogeles, muy probablemente se asocian a mayor curación de las UPD respecto a apósitos básicos de contacto, pero sean similares a otros tratamientos.** La RS-MA de Dumville y col. del año 2013 comparó los apósitos de hidrogel con apósitos básicos de contacto u otros tratamientos para el tratamiento de las UPD[82]. Se metaanalizaron 3 ECA (n=198), se incluyeron una amplia gama de tipos de úlceras en los diferentes estudios (tipo 3 y 4 en un ECA, tipo 1 y 2 en otro, sin especificar grado, pero incluyendo úlceras más severas en el último), y se evidenció que el número de úlceras curadas, con un tiempo medio de seguimiento de 16 semanas, fue significativamente mayor en el grupo que recibió apósitos con hidrofibras comparado con el grupo que utilizó apósitos básicos de contacto (RR 1,8 IC95% 1,27 a 2,56). No se encontraron diferencias al comparar los apósitos de hidrogel con factores de crecimiento derivados de las plaquetas o desbridamiento por larvas. **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.**
- **El alginato podría ser superior que la vaselina para la curación de UPD.** Un ECA abierto del año 2002 aleatorizó a 77 personas con UPD a recibir alginato de calcio o vaselina para la curación de la úlcera[83]. Luego de 4 semanas de seguimiento se observó que en el grupo que había recibido alginato, una mayor proporción de úlceras se encontraban curadas respecto del grupo que recibió vaselina (43 vs 28%), diferencia que no resultó estadísticamente significativa. **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión.**

### Antimicrobianos tópicos

**Los antimicrobianos tópicos podrían favorecer la curación de las UPD tanto infectadas como no infectadas.** Una RS-MA de Dumville del 2017 (5 ECA, n=945) evaluó la

efectividad de los tratamientos antimicrobianos tópicos para las úlceras infectadas y no infectadas del pie diabético comparando apósitos con y sin antimicrobianos, con un seguimiento de hasta 24 semanas[84]. En tres ECA se evaluaron apósitos con plata, en uno apósitos con miel y, en el último, apósitos con iodopovidona. Las heridas no estaban infectadas en un ECA, algunas infectadas y otras no infectadas en otro y no fue reportado en los últimos tres. En el MA se evidenció que un mayor número de úlceras se encontraron curadas en el grupo que recibió los antimicrobianos tópicos (RR 1,28 IC95% 1,12 a 1,45). **Calidad de evidencia baja por muy serio riesgo de sesgo.**

**El tratamiento con plata podría acelerar la curación de las UPD no infectadas.** En el ECA de Gottrup y col. aleatorizaron a 39 personas con UPD sin signos locales ni sistémicos de infección a recibir tratamiento con colágeno-plata-celulosa o control, siendo ambos grupos cubiertos por el mismo tipo de apósito o espuma según el exudado[85]. En ambos grupos se realizaron desbridamiento y descarga de las úlceras según indicación del especialista. Luego de 4 semanas de tratamiento, significativamente más heridas redujeron el 50% de su superficie en el grupo que recibió el tratamiento con colágeno-plata-celulosa (79% 19 de 24 heridas vs. 43% 6 de 14,  $p=0,035$ ). Al finalizar el estudio luego de 14 semanas el porcentaje de úlceras que alcanzaron curación en uno y otro grupo fue de 91% vs 69%, diferencia que no resultó estadísticamente significativa. **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo (estudio no ciego) e imprecisión (no alcanza TOI, bajo número de eventos).**

**Los apósitos con iodopovidona probablemente sean similares a hidrocoloide para la curación de las UPD.** Otro ECA del año 2009 evaluó el efecto de apósitos con iodopovidona al 10% comparada con hidrocoloide y con apósitos básicos para la curación de las UPD[86]. Se aleatorizaron 317 personas con UPD sin requerimiento de antibióticos sistémicos ni osteomielitis. Se indicó desbridamiento y descarga según criterio del médico tratante. Luego de 12 y 24 semanas no se evidenciaron diferencias entre los 3 grupos respecto del porcentaje de úlceras curadas ni del tiempo medio hasta la curación. **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo (falta de ciegos y pérdida de seguimiento).**

### **Colágeno**

**Los apósitos a base de colágeno podrían ser efectivos para el cierre de las UPD.** Un ECA del año 2002, comparó el uso de un compuesto estéril liofilizado de colágeno y celulosa, con curación con gasas con solución fisiológica en úlceras del pie diabético[87]. Se realizó al inicio y en cada visita desbridamiento cortante para la remoción del tejido no viable según necesidad. Se incluyeron un total de 276 personas y luego de 12 semanas de seguimiento, hubo un mayor número de úlceras curadas en el grupo que recibió la intervención respecto de los que recibieron gasas con solución fisiológica (51 vs 39 personas) pero sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,12$ ). **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo (alta pérdida de seguimiento) e imprecisión.**

## Espumas de poliuretano

**Las espumas de poliuretano serían más efectivas que los apósitos básicos** (gasas con solución fisiológica, parafina o vaselina) **para el cierre de la UPD y serían ligeramente más efectivas que apósitos de alginato, y podría no haber diferencias al compararlas con los apósitos de hidrocoloide.** Una RS de Dumville del 2013 se propuso evaluar cuál era el efecto de las espumas para la curación de las UPD[88]. Se incluyeron 6 ECA con 157 personas y se compararon apósitos con espumas, con apósitos básicos de contacto (gasas con solución fisiológica, parafina o vaselina) o con apósitos avanzados (alginato e hidrocoloides). Respecto del número de úlceras curadas comparando espumas con apósitos básicos de contacto se metaanalizaron los resultados de 2 ECA con 49 personas, y luego de 8 y 13 semanas de seguimiento hubo un mayor número de úlceras curadas en el grupo que recibió espumas comparado con el que recibió gasas con solución fisiológica (13 de 25 vs. 6 de 24), con un RR 2,03 IC95% 0,91 a 4,55. Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión (no alcanza TOI). Respecto de la comparación entre espumas y apósitos avanzados, se metaanalizaron los resultados de dos ECA con 50 personas que compararon espumas con alginato y se evidenció que hubo un mayor número de úlceras curadas luego de 8 semanas en el grupo que recibió espumas (18 de 25 vs. 12 de 25), con un RR 1,50 IC95% 0,92 a 2,44. Baja calidad de evidencia por riesgo de sesgo e imprecisión (no alcanza TOI). Al comparar espumas con hidrocoloides, se encontró un ECA con 40 pacientes y luego de 16 semanas no hubo diferencias respecto del número de úlceras curadas en el grupo que recibió espumas comparado con el que recibió hidrocoloides (14 de 20 vs. 16 de 20), RR 0,88 IC95% 0,61 a 1,26. **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión.**

## Iodo cadexómero

**Existe incertidumbre acerca del uso del iodo cadexómero comparado con el tratamiento estándar para la curación de las UPD.** Respecto del uso del iodo cadexómero en las UPD, un ECA comparó la curación con ungüento de iodo cadexómero contra tratamiento estándar (gasas con solución fisiológica, solución de gentamicina o estreptoquinasa) para las úlceras cavitadas del pie diabético[89]. Se incluyeron un total de 41 personas con UPD exudativa. Luego de 12 semanas de tratamiento hubo un menor número de úlceras curadas en el grupo que recibió el iodo cadexómero pero sin diferencias estadísticamente significativas (curación completa en 12 de 22 personas en el primer grupo y 13 de 19 en el segundo). **Muy baja calidad de evidencia por riesgo de sesgo e imprecisión (no alcanza TOI, bajo número de eventos e IC95% que incluye la posibilidad de daño y beneficio).**

**PC6. Ante úlcera neuropática del pie diabético (plantares y no plantares) no complicada (\*) ¿cuál es la efectividad de la descarga (bota de yeso de contacto total, bota Walker no removible/removible, otras) para favorecer el cierre de la úlcera?**

(\*) excluye a las UPD muy extensas y/o profundas (lesión que atraviesa la dermis y llega a las fascias, el músculo o el tendón), y a aquellas úlceras con signos clínicos de



infección moderada a severa (compromiso de estructuras más profundas que la piel y el tejido celular subcutáneo, presencia de trayecto linfangítico, fascitis, compromiso tendinoso, osteomielitis, artritis séptica, absceso y, en las cuales, el eritema es mayor a 2 cm desde el margen de la herida); y a aquellas con necrosis o gangrena y/o pulsos ausentes.

**POBLACIÓN:** personas adultas con úlcera neuropática del pie diabético (plantares y no plantares) no complicada.

**INTERVENCIÓN:** dispositivos de descarga de la úlcera (bota de yeso de contacto total, bota *Walker* no removible/removible, otras).

**COMPARADOR:** ausencia de intervención y entre los distintos dispositivos de descargas.

**RESULTADO:** cierre de la úlcera, amputaciones menores y mayores, efectos adversos.

### Resumen de hallazgos (tablas SoF 21 a 23)

El uso de descarga muy probablemente se asocie a una mayor tasa de curación de las UPD. La bota de yeso de contacto total muy probablemente se asocie a una mayor tasa de curación de úlceras comparado con apósitos con solución fisiológica, con un RR 2,87 IC95% 1,46 a 5,63 luego de 3 meses de seguimiento.

La bota de yeso de contacto total y la bota *Walker* con uso no removible podrían presentar similar tasa de curación completa de UPD con un RR 1,12 IC95% 0,79 a 1,59 sin diferencias respecto de la tasa de amputación RR 1,05 IC95% 0,07 a 15,68.

La bota de yeso de contacto total muy probablemente se asocie con un porcentaje mayor de curación de UPD luego de 12 semanas comparado con dispositivos removibles RR 1,17 IC95% 1,01 a 1,36.

### Calidad global de la evidencia: moderada.

**Balance entre beneficios y riesgos:** El panel acordó por amplia mayoría que el balance entre beneficios y riesgos se inclina a favor de la intervención, poniendo mayor valor en los beneficios potenciales (favorecer el cierre de la úlcera y prevenir sus complicaciones) que en los aspectos negativos de la intervención (incomodidad de uso). También señaló que los dispositivos removibles, si bien son menos efectivos que los no removibles, son de fácil colocación y remoción por parte de los y las usuarios/as sin mayores molestias, por lo que también alcanzarían un balance positivo.

**Aceptabilidad:** la mayoría consideró que la intervención sería aceptada por la mayor parte de las personas adecuadamente informadas, aunque según el grado de incomodidad que generan los diferentes dispositivos y la frecuencia de los controles requeridos, el nivel de adherencia podría ser variable.

**Costos:** el panel acordó que los beneficios esperados justificarían la utilización de recursos.

**Conclusiones del panel:** El panel destacó la importancia de utilizar algún tipo de descarga ante la presencia de UPD. Acordó que el balance entre los riesgos y beneficios se inclina a favor de la intervención, y que la mayoría de las personas adecuadamente informadas la aceptarían, aunque la incomodidad que generan los dispositivos de descarga podría generar resistencias. Respecto a los costos, el panel estuvo de acuerdo en que los beneficios potenciales de la intervención justificarían la utilización de recursos. El panel alcanzó consenso en recomendar fuerte a favor de ofrecer algún dispositivo de descarga a todas las personas con UPD neuropática y condicional a favor de cada una de las distintas opciones (yeso de contacto total, bota walker no removible, bota walker con uso removible, sandalias terapéuticas), según disponibilidad, presencia de contraindicaciones y grado de adherencia al uso.

Nº	Intervención	Población	Desenlace	Fuerza	Sentido	Certeza
<b>Tratamiento de la úlcera de pie diabético (UPD): dispositivos de descarga</b>						
9/10	Uso de dispositivos de descarga	Úlcera neuropática plantar de pie diabético	Cierre de la úlcera	Fuerte	A favor	Moderada
	Descarga con dispositivos no removibles hasta la rodilla: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bota de yeso de contacto total o</li> <li>• bota tipo <i>walker</i> con uso no removible (ej. que cierra con precinto y solamente se retira para realizar las curaciones)</li> </ul>			Condicional	A favor	Moderada
11	Uso de una bota tipo walker hasta la rodilla con uso removible	Contraindicado o no sea tolerado el dispositivo no removible o ante necesidad de cura húmeda frecuente	Cierre de la úlcera	Condicional	A favor	Moderada
12	Sandalias terapéuticas "con taco de descarga" según la localización plantar de la lesión; y de encontrarse disponible, con "fieltro de descarga"	Contraindicados los dispositivos de descarga removibles hasta la rodilla, no sean tolerados o no estén disponibles	Cierre de la úlcera	Condicional	A favor	Baja
13	Uso de algún dispositivo (calzado, ortesis, etc.) que limite el roce/fricción	Úlcera neuropática de pie diabético de ubicación no plantar	Cierre de la úlcera	Condicional	A favor	Muy baja

### Resumen completo de evidencia: dispositivos de descarga

#### Resumen de la evidencia

NICE PIE[34] recomienda ofrecer dispositivos no removibles para descarga de úlceras plantares del pie diabético neuropáticas, no isquémicas ni infectadas, ofreciendo medidas de descarga temporales hasta que el dispositivo no removible de descarga esté disponible.

IWGDF 2019[6] recomienda en personas con diabetes y úlceras neuropáticas plantares (antepié o sector medio del pie), ofrecer un dispositivo de descarga no removible que llegue hasta la rodilla para promover la curación de la úlcera. Dependiendo de los recursos disponibles, preferencias y condiciones anatómicas presentes, recomienda optar entre un yeso de contacto total o una bota walker con uso no removible. En aquellos

casos donde además hubiera signos de infección leve o de isquemia local, sugiere la utilización de los mismos dispositivos.

En aquellos casos donde el dispositivo no removible estuviera contraindicado o no fuera tolerado, sugiere considerar el uso de un dispositivo removible como segunda opción para promover la curación de la úlcera y brindar educación para que el dispositivo se utilice de manera constante. También sugiere considerar estos dispositivos en aquellos casos donde la úlcera tuviera signos leves de infección e isquemia concomitantes, o signos de infección moderada o de isquemia moderada.

En aquellas personas en las cuales el dispositivo de descarga hasta la rodilla estuviera contraindicado o no fuera tolerado, recomienda utilizar un dispositivo de descarga removible hasta el tobillo como tercera opción.

Desaconseja el uso de calzado terapéutico como tratamiento de descarga, excepto en aquellos casos en los cuales ninguno de los anteriores estuviera disponible. Si ese fuera el caso, sugiere considerar el uso de fieltro de descarga en combinación con dicho calzado ortopédico como cuarta opción.

En personas con UPD que no fueran plantares, recomienda el uso de un dispositivo de descarga removible hasta el tobillo, modificaciones del calzado, espaciadores digitales u ortesis dependiendo del tipo y localización de la úlcera para favorecer el cierre de la misma.

## Revisiones sistemáticas y ECA

### Descarga

*La bota de yeso de contacto total muy probablemente se asocie con un porcentaje mayor de cierre de úlceras comparado con dispositivos con uso removible, pero sería similar a la bota tipo walker cuando esta se usa de modo no removible. La bota de yeso de contacto total muy probablemente se asocie a una mayor tasa de cierre de úlceras comparado con apósitos con solución fisiológica o gasa estéril con mupirocina sin descarga.*

**La bota de yeso de contacto total muy probablemente se asocie con un porcentaje mayor de curación de UPD comparado con dispositivos removibles.** Una RS-MA Cochrane de Lewis y Lipp del año 2013 evaluó distintas intervenciones de descarga para el tratamiento de las UPD. Incluyeron un total de 14 ECA (n=709), de los cuales 5 ECA (n=230), compararon un yeso de contacto total con otro removible. Los estudios fueron de moderado riesgo de sesgo. Luego de 12 semanas de seguimiento, quienes utilizaron bota de yeso de contacto total tuvieron mayor número de úlceras curadas que aquellos que utilizaron dispositivos removibles RR 1,17 IC95% 1,01 a 1,36[90]. **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.**

**La bota de yeso de contacto total muy probablemente se asocie a una mayor tasa de curación de úlceras comparado con apósitos.** Dos ECA de la misma RS-MA compararon la bota de yeso de contacto total con apósitos. En el ECA de Mueller comparaban

gasa con solución fisiológica y en el ECA de Ganguly utilizaban gasa estéril con mupirocina. Más úlceras se encontraban curadas en el subgrupo de dispositivos de descarga no removibles: RR 2,87 IC95% 1,46 a 5,63 a 92 días en el ECA de Mueller (gasa con solución fisiológica) y RR 1,3 IC95% 1,05 a 1,68 a 6 meses en el ECA de Ganguly [91] [92]. **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.**

La RS-MA de Elraiyah y col. del año 2016 [91,93] incluyó 13 ECA y 6 estudios observacionales (n=1605 pacientes con UPD) que recibieron tratamientos de descarga. Se evaluaron la bota de yeso de contacto total, la bota walker no removible, bota Walker con uso removible, calzado ortopédico y plantillas, fieltro de descarga, botas Walker neumáticas y apósitos convencionales.

- **La bota de yeso de contacto total probablemente reduzca el tiempo de curación de UPD comparada con los dispositivos de descarga con uso removible.** Al comparar la bota de yeso de contacto total con la bota Walker con uso removible, se evidenció una tasa de curación más rápida con la bota de yeso de contacto total con una de reducción del tiempo de curación de diferencia de medias ponderada (DMP) 12,36 días IC95% 22,63 a 2,09, con un tiempo promedio de uso del dispositivo de 42 vs. 65 días. **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.**
- **La bota de yeso de contacto total muy probablemente mejore la tasa de curación de UPD comparado con apósitos + calzado ortopédico sin descarga.** Para la comparación bota de yeso de contacto total y tratamiento estándar el resultado fue RR 1,76 IC95% 0,77 a 4,02. **Calidad de evidencia moderada por imprecisión.**
- **La bota de yeso de contacto total y la bota Walker con uso no removible podrían presentar similar tasa de curación completa de UPD.** Respecto de la comparación entre el yeso de contacto total y la bota walker no removible, se reportan los resultados de un ECA[94] donde no se evidenciaron diferencias entre ambos grupos respecto de la tasa de curación completa RR 1,12 IC95% 0,79 a 1,59 ni en la tasa de amputación RR 1,05 IC95% 0,07 a 15,68. **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión.**

Respecto a la descarga ante UPD de ubicación no plantar el uso de dispositivo (calzado, ortesis, etc.) que limite el roce/fricción se toma de las SoF 5a y 5b, y de la evidencia y SoF de descarga con valoración de calidad de evidencia muy baja por evidencia indirecta.

## TRATAMIENTO DEL DOLOR DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA DOLOROSA

**PC7. En personas adultas con neuropatía diabética dolorosa, qué tratamientos son eficaces como monoterapia (fuera de los servicios especializados)?**

**PC7a. En personas adultas con neuropatía diabética dolorosa, ¿cuál es la eficacia del ácido tióctico?**

**POBLACIÓN:** personas adultas con neuropatía diabética dolorosa.

**INTERVENCIÓN:** ácido tióctico en monoterapia o asociado.

**COMPARADOR:** placebo o comparador activo.

**RESULTADO:** alivio de los síntomas neuropáticos: dolor (escalas), parestesias, entume-

cimiento, mejora de la calidad de vida y la calidad del sueño relacionada con el dolor, efectos adversos, tasas de abandono.

### Resumen de hallazgos (tabla SoF 24)

Los estudios donde se analizó la efectividad del ácido tióctico, utilizaron el puntaje total de síntomas (TSS) que evalúa los dominios: entumecimiento, quemazón, dolor y parestesia. El ácido tióctico comparado con placebo probablemente mejore el puntaje total de síntomas (TSS) en pacientes con neuropatía diabética dolorosa: diferencia relativa en el puntaje total de síntomas del 24,1% (IC95% 13,5 a 33,4) a favor del ácido tióctico; la diferencia de medias estandarizada mostró una mejoría en las puntuaciones de TSS de -2,26 (IC95% -3,12 a -1,41; p=0,001). El ácido tióctico podría aumentar la incidencia de trastornos del ritmo cardíaco (agrupando cualquier alteración del ritmo incluyendo palpitaciones y taquicardia) en personas con neuropatía diabética dolorosa.

**Calidad global de la evidencia: moderada.**

**Balance entre beneficios y riesgos:** el panel consideró que, aunque algunas personas no presentan buena respuesta, la evidencia y la experiencia muestra que los beneficios del ácido tióctico en el alivio de los síntomas iniciales superan a los escasos efectos adversos.

**Aceptabilidad:** el panel en su mayoría coincidió en que la intervención sería bien aceptada y tolerada por personas adecuadamente informadas, considerando que la patología tiene un alto impacto en la calidad de vida.

**Costos:** la mayoría de los miembros del panel consideraron que los beneficios del ácido tióctico justificarían los costos de su utilización, al considerar el impacto sobre la calidad de vida de las personas que requieren estos tratamientos.

**Conclusiones del panel:** el panel consideró que el ácido tióctico probablemente sea efectivo para disminuir la intensidad de los síntomas incipientes de la neuropatía diabética dolorosa (dolor, parestesias, quemazón y/o entumecimiento leve) y si bien algunas personas no presentan buena respuesta, acordó que el balance entre los beneficios y riesgos se inclina en favor de la intervención. A su vez expresó que podría ser una intervención aceptada y tolerada por las personas y acordó en su mayoría que los costos del ácido tióctico estarían justificados por el gran impacto en la calidad de vida que tienen estos síntomas en las personas. El panel alcanzó consenso en recomendar condicionalmente a favor de iniciar tratamiento con ácido tióctico en personas con neuropatía diabética con síntomas incipientes, para disminuir la intensidad de estos síntomas.

Nº	Intervención	Población	Desenlace	Fuerza	Sentido	Certeza
<b>Neuropatía diabética dolorosa</b>						
14	Ácido tióctico	Neuropatía diabética con síntomas incipientes	Dolor, parestesias, quemazón y/o entumecimiento leves	Condicional	A favor	Moderada

### **PC7b. En personas adultas con neuropatía diabética dolorosa, ¿cuál es la eficacia de los anticonvulsivantes y antidepressivos?**

**POBLACIÓN:** personas adultas con neuropatía diabética dolorosa.

**INTERVENCIÓN:** anticonvulsivantes: gabapentina y pregabalina, antidepressivos: amitriptilina y duloxetina; en monoterapia.

**COMPARADOR:** placebo o comparador activo.

**RESULTADO:** alivio de los síntomas neuropáticos: dolor (escalas), parestesias, entumecimiento, mejora de la calidad de vida y la calidad del sueño relacionado con el dolor, efectos adversos, tasas de abandono.

#### **Resumen de hallazgos** (tablas SoF 25 a 28)

Se considera una respuesta clínicamente significativa de alivio del dolor, a una reducción del 30% al 50% respecto del dolor basal, generalmente medido por una escala analógica visual de 0 a 10 (10 intensidad máxima). La pregabalina comparada con placebo muy probablemente produzca una reducción del dolor de al menos un 50% respecto al dolor basal RR 1,54 (IC95% 1,20 a 1,98; NNT=7,69 IC95% 5 a 20). La gabapentina comparada con placebo muy probablemente produzca una reducción del dolor de al menos un 50% respecto al dolor basal o mejora en el PGIC (*Patient Global Impression of Change Scale*). RR 1,9 (IC95% 1,5 a 2,3; NNT=5,9 IC95% 4,6 a 8,3). La amitriptilina comparada con placebo muy probablemente produzca una reducción del dolor: el 76% de las personas experimentaron menos dolor, con una reducción media en la intensidad de más del 40% (p=0,001). La duloxetina comparada con placebo muy probablemente produzca una reducción del dolor. La dosis de 60 mg/día: DM -0,96 (IC95% -1,26 a -0,65). La dosis de 120 mg/día: DM -0,93 (IC95% -1,21 a -0,65).

La tasa de abandono por efectos adversos fue de RR 1,95 (1,60 a 2,37) para duloxetina 60 mg; RR 2,30 (1,74 a 3,04) para duloxetina 120 mg; RR 1,61 (1,24 a 2,09) para pregabalina 300 mg; RR 2,65 (1,92 a 3,65) para pregabalina 600 mg; RR 1,38 (1,14 a 1,67) para gabapentina 1.200 mg; RR 2,23 (1,11 a 4,45) para amitriptilina.

**Calidad global de la evidencia: moderada.**

**Balance entre beneficios y riesgos:** los miembros del panel en su mayoría consideraron que la gabapentina, pregabalina, duloxetina y amitriptilina, aunque presentan diferencias entre ellos, presentan un balance positivo entre los beneficios y los riesgos, usados en monoterapia y que son los de mayor impacto para la reducción del dolor.

**Aceptabilidad:** el panel coincide que la intervención sería aceptada por las personas adecuadamente informadas en un marco de toma de decisiones compartidas, por su eficacia en el alivio del dolor, impacto positivo en el descanso y mejora de la calidad de vida. Mencionan como necesaria la titulación progresiva para evaluar la tolerancia, respuesta al dolor y aparición de efectos adversos.

**Costos:** en su mayoría consideró que los beneficios de la intervención justificarían el uso de recursos, pero existen diferencias de costo entre las distintas formulaciones.

**Conclusiones del panel:** el panel consensuó en recomendar condicionalmente a favor de las diferentes opciones (pregabalina, gabapentina, amitriptilina, duloxetina) para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa moderada a severa, para disminuir la intensidad del dolor y mejorar la calidad del sueño vinculada al dolor. Acordó que para la elección del fármaco es necesario tener en cuenta características clínicas, perfil de seguridad, preferencias individuales y costos.

La mayoría consideró que el balance entre beneficios y riesgos se inclina a favor de la intervención para cualquiera de las opciones usadas en monoterapia. Por otro lado, manifestó que la intervención sería bien aceptada por las personas si se las invita a compartir la decisión. Finalmente, consideraron que los beneficios de la intervención justificarían los costos asociados a su utilización destacando que existen diferencias considerables entre ellos.

Nº	Intervención	Población	Desenlace	Fuerza	Sentido	Certeza
<b>Neuropatía diabética dolorosa</b>						
15	Pregabalina Gabapentina Amitriptilina Duloxetina	Neuropatía diabética dolorosa moderada a severa	Dolor. Calidad del sueño vinculada al dolor	Fuerte	A favor	Moderada
16	Alternar entre las cuatro opciones preferenciales de inicio (pregabalina, gabapentina, amitriptilina, duloxetina)	Neuropatía diabética dolorosa con intolerancia o ineficacia del tratamiento inicial	Dolor. Calidad del sueño vinculada al dolor	Condicional	A favor	Moderada

**PC7c. En personas adultas con neuropatía diabética dolorosa, ¿cuál es la eficacia de los opioides?**

**POBLACIÓN:** personas adultas con neuropatía diabética dolorosa.

**INTERVENCIÓN:** opioides (ej. tramadol).

**COMPARADOR:** placebo o comparador activo.

**RESULTADO:** alivio de los síntomas neuropáticos: dolor (escalas), parestesias, entumecimiento, mejora de la calidad de vida y la calidad del sueño relacionada con el dolor, efectos adversos, tasas de abandono.

**Resumen de hallazgos** (tablas SoF 29 a 30)

El tramadol comparado con placebo muy probablemente produzca una reducción del dolor de al menos un 50% respecto del dolor basal RR 2,2 (IC95% 1,02 a 4,6) y NNT=4,4 (IC95% 2,9 a 8,8).

Los opioides podrían aumentar la tasa de eventos adversos gastrointestinales en comparación con los anticonvulsivos y los antidepresivos tricíclicos (RR 10,64 IC95% 2,01 a 56,24). El uso crónico de los opioides podría aumentar el riesgo de adicción del 5,5% (IC95% 3,91 a 7,03) y muy probablemente aumente las sobredosis fatales. Las tasas anuales estimadas de sobredosis fatales fueron 0,10%, 0,14%, 0,18% y 0,23% en pacientes que recibieron <20 mg de equivalente de morfina por día, 20-49 mg/día, 50-99 mg/día y ≥100 mg por día respectivamente.

**Calidad Global de evidencia: moderada**

**Balance entre beneficios y riesgos:** en su mayoría, el panel consideró que los opioides probablemente presenten un balance positivo entre los beneficios y riesgos como tratamiento de rescate durante períodos cortos, por el impacto en la calidad de vida que genera el dolor. Sin embargo, su uso como tratamiento crónico presenta un balance negativo entre los beneficios y los daños por aumentar el riesgo de desarrollar dependencia e incluso la mortalidad, remarcando que deben utilizarse con mucha prudencia y por profesionales debidamente entrenados.

**Aceptabilidad:** el panel manifestó que los opioides por períodos cortos serían aceptables para las personas, debido a la intensidad de los síntomas, pero probablemente rechacen su utilización en forma crónica si se les informa sobre los serios riesgos potenciales.

**Costos:** en su mayoría consideró que los beneficios como terapia de rescate justificarían el uso de recursos, pero no así como tratamiento crónico.

**Conclusiones del panel:** el panel consideró que el tramadol como rescate presenta un balance positivo entre los beneficios y los riesgos y sería aceptado por las personas, pero no así su uso crónico. Destacó la importancia de brindar información adecuada, aunque mencionan la dificultad de negarse a prescribir opioides en personas que lo hubiesen utilizado previamente. En relación a los costos el panel acordó que como tratamiento de rescate el costo no sería una limitante, pero para el uso crónico el balance se inclina fuertemente en contra de la intervención. El panel alcanzó consenso en recomendar condicionalmente a favor de NO USAR analgésicos opioides (ej. tramadol, morfina) como tratamiento CRÓNICO en personas con neuropatía diabética dolorosa ya que si bien tienen eficacia, presentan potencial desarrollo de tolerancia, dependencia y abuso con aumento de la mortalidad; y condicionalmente a favor de su uso como terapia de rescate durante períodos cortos cuando el dolor resulte intolerable, para aliviar la intensidad del dolor hasta que el fármaco elegido alcance su efecto pleno, evitando su uso crónico.

Nº	Intervención	Población	Desenlace	Fuerza	Sentido	Certeza
<b>Neuropatía diabética dolorosa</b>						
17	Opioides en tratamiento crónico	Neuropatía diabética dolorosa	Tolerancia, dependencia y abuso con aumento de la mortalidad	Fuerte	En contra	Moderada
18	Tramadol en forma transitoria, como tratamiento de rescate ante exacerbaciones del dolor o de ser necesario, al inicio del tratamiento o durante la rotación entre las opciones de terapéutica basal	Neuropatía diabética dolorosa	Intensidad del dolor	Fuerte	A favor	Moderada



## Resumen completo de evidencia: neuropatía diabética dolorosa

CANADÁ 2018, considera una respuesta clínicamente significativa a una reducción del 30% al 50% respecto del dolor basal, generalmente medido por una escala analógica visual de 0 a 10 (10 intensidad máxima)[24]. No hay estudios suficientes para recomendar qué medicamento oral usar en primera línea.

Los anticonvulsivantes (ej. pregabalina, gabapentina) y los antidepresivos (ej. amitriptilina, duloxetina, venlafaxina) se usan con mayor frecuencia como terapia de primera línea con titulación creciente. Recomienda no usar opioides como primera línea, debido al potencial de dependencia y tolerancia. Considera otras opciones terapéuticas efectivas que incluyen aerosoles tópicos de nitrato, capsaicina tópica y estimulación nerviosa eléctrica transcutánea. Propone que en personas que no responden a los agentes anteriores, se pueden usar analgésicos opioides (ej. tramadol, oxicodona ER) con cautela por los riesgos de abuso, dependencia y tolerancia, y seguir el consenso de pautas canadienses de 2017[95] para opioides para el dolor crónico no canceroso.

NICE neuropatía, recomienda ofrecer una de las siguientes: amitriptilina, duloxetina, gabapentina o pregabalina como tratamiento inicial para el dolor neuropático y si no es efectivo o no se tolera, ofrecer uno de los tres restantes y considerar cambiar nuevamente si el segundo y el tercer medicamento que se prueban tampoco son efectivos o no se toleran[96].

Recomienda tramadol solo como rescate y aconseja crema de capsaicina ante dolor neuropático localizado en quienes desean evitar o no pueden tolerar los tratamientos orales.

Recomienda **NO USAR DE INICIO** como uso a largo plazo: extracto de cannabis, parche de capsaicina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, morfina, oxcarbazepina, topiramato, tramadol, venlafaxina y ácido valproico.

### RS-MA Ácido tióctico (ac. alfa lipoico)

**El ácido tióctico probablemente mejore el puntaje total de síntomas (TSS) comparado con placebo en pacientes con neuropatía diabética dolorosa y podría aumentar la incidencia de trastornos del ritmo cardíaco.** En 2004, Zeigler y col. publicaron un MA para evaluar la eficacia y seguridad de 600 mg de ácido  $\alpha$ -lipoico administrado por vía intravenosa durante 3 semanas en personas con polineuropatía diabética sintomática[97]. Se incluyeron al análisis 4 ECA (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II; n=1258; ácido  $\alpha$ -lipoico n=716; placebo n=542). El objetivo primario comparó las diferencias en puntaje total de síntomas (Total Symptom Score – TSS), el cual considera 4 síntomas: entumecimiento, quemazón, dolor y parestesia. Después de 3 semanas, la diferencia relativa a favor del ácido  $\alpha$ -lipoico versus placebo fue del 24,1% (IC95% 13,5 a 33,4). Todos los síntomas individuales mejoraron a favor del ácido  $\alpha$ -lipoico, solamente el intervalo de confianza de parestesias cruzó la línea del no efecto, mientras que los tres síntomas restantes no lo hicieron. La mayor diferencia a favor del ácido  $\alpha$ -lipoico se observó para la quemazón.

En el MA realizado por Mijnhout y col. en 2012, que evaluó la efectividad del ácido alfa lipoico, se incluyeron 4 ECA, (ALADIN, ORPIL, SYDNEY 1 y SYDNEY 2) para el análisis. En dos de estos estudios el ácido alfa lipoico se administró por vía oral y en los otros dos por vía intravenosa. En general, la diferencia de medias estandarizada agrupada estimada de todos los ensayos, reveló una reducción en las puntuaciones de TSS de -2,26 (IC95% -3,12 a -1,41; p=0,001) a favor de la administración de ácido alfa lipoico. El resultado de los análisis de subgrupos de la administración oral: -1,78 (IC95% -2,45 a -1,10; p=0,001) y la administración intravenosa: -2,81 (IC95% -4,16 a -1,46; p=0,001). Las dosis superiores a 600 mg por día no produjeron una mejora adicional en el TSS y provocaron una mayor incidencia de efectos secundarios como náuseas, vómitos y mareos. Los efectos secundarios observados con dosis  $\leq$  600 mg por día no fueron diferentes a los observados con placebo.

Nesbit y col. en 2018 publicaron una RS sobre tratamientos no farmacológicos para el tratamiento de síntomas de la neuropatía diabética periférica. Entre los diferentes tratamientos estudiados, incluyó cuatro ECA que evaluaron la eficacia del ácido alfa lipoico para el control del dolor. El tiempo de seguimiento fue hasta las 5 semanas. En dos de los ECA se observó un rango de la diferencia media estándar en el sub análisis dolor del TSS entre -2,64 a -0,54. Un ECA informó el porcentaje de participantes con una reducción superior al 30% del TSS que varió por dosis de 70,8% con 1200 mg, 82,5% con 600 mg y 62,5 con 100 mg de ácido alfa lipoico, en comparación con 57,6% con placebo, con una diferencia estadísticamente significativa. **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo (elevada tasa de pérdida en el seguimiento).**

### RS-MA Pregabalina

**La pregabalina 300 a 600 mg muy probablemente reduzca el dolor neuropático y mejore la calidad del sueño relacionada con el dolor comparado con el placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa.**

Un MA realizado por Zhang y col. publicado en 2014 (9 ECA; n=2056), evaluó la eficacia y seguridad de la pregabalina (300 a 600 mg) en la neuropatía diabética dolorosa con media de seguimiento de 8,7 semanas[98]. Comparaban pregabalina contra placebo y los resultados principales fueron la puntuación media de dolor definida con una escala de 11 puntos autoinformada por los pacientes para las 24 hs previas y reducción del dolor mayor al 50%. Los resultados secundarios fueron la mejora en la impresión global de cambio (*Patient Global Impression of Change Scale* (PGIC) a menor puntaje mayor mejoría, definida como la proporción de personas que auto evaluaron su estado clínico como "mejorados" (incluye "mejora mínima", "mejorado" o "muy mejorado"); puntuación media de interferencia del sueño; y seguridad como abandonos/retiros por la falta de eficacia o efectos adversos así como los eventos adversos comunes.

- **Pregabalina muy probablemente mejora la escala de dolor DM** -0,79 (p=0,001),
- **Pregabalina 300 a 600 mg muy probablemente sea superior al placebo para reducción del dolor al menos un 50%.** Para la reducción del dolor al menos un 50% (9 ECA) una proporción mayor redujo la intensidad con pregabalina (36% vs. 24%) con RR 1,54 IC95% 1,20 a 1,98; I<sup>2</sup>=62%; p=0,001; NNT=7,69 IC95% 5 a 20. **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo (cuatro estudios no informan claramente la aleatorización y/o el ciego).**

- **Pregabalina 600 mg muy probablemente sea superior a 300 mg para reducción del dolor al menos un 50%.** Para la comparación entre 300 y 600 mg de pregabalina para reducción del 50% del dolor (3 ECA) a favor de 600 mg/día (RR 0,83 IC95% 0,67 a 1,03; I2=0%; p=0,08). **Calidad de evidencia moderada por imprecisión.**
- **Pregabalina 300 a 600 mg muy probablemente mejore la impresión global de cambio.** Para la PGIC pregabalina comparado con placebo (6 ECA), mayor proporción reportó estado como "mejorado" con RR 1,38 IC95% 1,17 a 1,61; p=0,001; I2=60%; NNT=5,26 IC95% 3,45 a 11,11. Para "mejorado" o "muy mejorado" (4 ECA), fue más alta la proporción de mejora para pregabalina (51%) que para el placebo (33%). **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.**
- **Pregabalina muy probablemente reduzca la interferencia en el sueño relacionada con el dolor comparado con el placebo.** Menor interferencia en el sueño respecto del placebo DM -0,88 IC95% -1,19 a -0,56; p=0,001.
- **Pregabalina 300 a 600 mg muy probablemente sean similares para abandono/retiro por falta de eficacia.** Abandono/retiros por falta de eficacia 300 mg vs. 600 mg (3 ECA): RR 0,63 IC95% 0,17 a 2,39. **Calidad de evidencia moderada por imprecisión.**
- **Pregabalina 600 mg muy probablemente sea mayor el abandono/retiro por efectos adversos comparado con 300 mg.** Para retiro debido a efectos adversos (9 ECA) fue mayor para pregabalina 300 a 600 mg comparado con el placebo con RR 2,11 (IC95% 1,49 a 2,99; p=0,0001; I2=0%) y mayor para pregabalina 600 mg comparado a 300 mg RR 2,08 (IC95% 1,21 a 3,56; p=0,008; I2=31%).
- **Pregabalina aumenta el riesgo de mareos, somnolencia y edema periférico comparado con el placebo.** Efectos adversos comunes o leves (8 ECA):
  - **Mareos:** pregabalina produce más mareos que el placebo RR 4,28 IC95% 3,09 a 5,94; p=0,0001; I2=0%). Mayor proporción de mareos con 600 mg comparado con 300 mg RR 1,61 IC95% 1,18 a 2,19; p=0,003; I2=0%. Calidad de evidencia alta (efecto grande).
  - **Somnolencia:** pregabalina produce más somnolencia que el placebo RR 4,81 (IC95% 3,22 a 7,20; p=0,0001; I2=0%). Mayor riesgo de somnolencia con 600 mg comparado con 300 mg RR 1,52 (IC95% 1,08 a 2,15; p=0,02; I2=7%). Calidad de evidencia alta (efecto grande).
  - **Edema periférico:** pregabalina produce más edema periférico que el placebo RR 2,27 (IC95% 1,66 a 3,10; p=0,001; I2=52%). Con riesgo similar tanto para 300 como para 600 mg. Calidad de evidencia alta (efecto grande).

**La pregabalina 300 a 600 mg/día dosis flexible muy probablemente reduzca el dolor neuropático moderado y severo comparada con el placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa.**

Parsons y col. publicaron un MA en 2016 (11 ECA) en el que se comparó la pregabalina a dosis fijas o flexibles 150, 300 y 600 mg/día contra placebo para dolor, interferencia del sueño relacionada con el dolor (*pain-related sleep interference* -PSRI-) y la impresión global de cambio individual (*Patient Global Impression of Change Scale* -PGIC-) entre cohortes con dolor moderado (score igual o mayor a 4 y menor a 7; n=1816) y severo (score igual o mayor a 7; n=1.119) de neuropatía diabética dolorosa. La edad media fue de 59 años en ambas cohortes. El seguimiento de los estudios variaba entre las 5 y 13 semanas. Los niveles medios de dolor basal fueron de 5,6 aproximadamente en

las cohortes de dolor moderado y de 8,0 en las de dolor severo. En ambas cohortes, el tratamiento con pregabalina (300 a 600 mg/día dosis flexible) redujo las puntuaciones medias de dolor en comparación con el placebo. En la cohorte de dolor moderado con dosis de pregabalina de 300 mg la DM se redujo -0,55 puntos y con dosis de 600 mg se redujo DM -0,69 puntos. En la cohorte de dolor severo, la dosis de pregabalina de 300 mg redujo DM -0,94 puntos y la dosis de 600 mg DM -1,48 puntos en comparación con el placebo. **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.**

**La pregabalina 300 a 600 mg/día muy probablemente reduzca el dolor neuropático e interferencia del sueño relacionada con el dolor, comparada con el placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa. La pregabalina, muy probablemente aumenta la somnolencia y el mareo.** En una RS-MA Cochrane 2019 sobre el tratamiento con pregabalina en neuropatía dolorosa comparado con placebo, incluido y analizado por separado para neuropatía diabética dolorosa [99]. Los estudios tuvieron seguimiento típico de 8 semanas post titulación inicial.

**Pregabalina 300 a 600 mg/día muy probablemente reduzca la intensidad del dolor al menos en un 30% y 50% en personas con neuropatía diabética dolorosa.** Dolor: pregabalina 300 mg/día para reducción de al menos un 30% de la intensidad (8 ECA, n=2320) con pregabalina hubo mayor proporción de reducción del dolor (47% vs. 42%) con RR 1,1 (IC95% 1,01 a 1,2); NNT=22 (IC95% 12 a 200); y para la reducción de al menos un 50% de la intensidad (11 ECA, n=2931) con pregabalina hubo mayor proporción de reducción de la intensidad del dolor (31% vs. 24%) con RR 1,3 (IC95% 1,2 a 1,5); NNT=22 (IC95% 12 a 200).

Pregabalina 600 mg/día para reducción de al menos 30% de la intensidad (2 ECA, n=611) con pregabalina mayor proporción tuvo alivio (63% vs. 52%) con RR 1,2 (IC95% 1,04 a 1,4); NNT=9,6 (IC95% 5,5 a 41); y para reducción de al menos 50% de la intensidad (5 ECA, n=1015) mayor proporción encontró alivio (41% vs. 28%) con RR 1,4 (IC95% 1,2 a 1,7); NNT=7,8 (IC95% 5,4 a 14) comparado con el placebo. **Calidad de evidencia moderada (uso de LOCF Last-Observation-Carried-Forward).**

**Pregabalina 300 mg/día muy probablemente mejore la impresión global del paciente comparado con placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa.**

**Impresión global del paciente** (5 ECA, n=1050): mayor proporción de personas tuvieron PGIC "mejorado" o "muchísimo más mejorado" (51% vs. 30%) con RR 1,8 (IC95% 1,5 a 2,0); NNT=4,9 (IC95% 3,8 a 6,9). **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo (uso de LOCF Last-Observation-Carried-Forward).**

**Pregabalina 300 mg podría ser similar a placebo para abandono/retiro por cualquier causa, en personas con neuropatía diabética dolorosa.** Se incluyeron 12 ECA (n=2823) donde se observó una diferencia similar entre el grupo placebo y pregabalina (16,9% vs. 17,7%) con un RR 1,1 (IC95% 0,9 a 2,1). **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo (uso de LOCF Last-Observation-Carried-Forward) e imprecisión (los extremos de los intervalos de confianza cruzan, pueden ser los efectos tanto perjudiciales como beneficiosos).**

**Pregabalina 300 mg podría tener menos abandono/retiro por falta de eficacia comparado con el placebo.** Abandono/retiros por falta de eficacia respecto al placebo (10 ECA): menor abandono/retiro para el grupo con pregabalina RR 0,65 (IC95% 0,39 a 1,09;  $p=0,10$ ;  $I^2=14\%$ ). **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo (cuatro estudios no informan claramente la aleatorización y/o el ciego) e imprecisión (los extremos de los intervalos de confianza cruzan, pueden ser los efectos tanto perjudiciales como beneficiosos).**

**Pregabalina 300 mg y 600 mg muy probablemente tengan mayor abandono/retiro por efectos adversos comparado con placebo.** Para retiro debido a efectos adversos fue mayor para pregabalina 300 mg a 600 mg comparado con el placebo. Pregabalina 300 mg (13 ECA, 3384 participantes): RR 1,61 (IC95% 1,24 a 2,09) y para pregabalina 600 mg (8 ECA, 1669 participantes): RR 2,65 (IC95% 1,92 a 3,65). **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo (de reporte).**

**Efectos adversos:** la somnolencia y los mareos fueron más comunes con pregabalina que con placebo. **Somnolencia:** pregabalina a 300 mg 11% vs. 3,1% y pregabalina a 600 mg 15% vs. 4,5%. **Mareos:** pregabalina a 300 mg 13% vs. 3,8% y pregabalina 600 mg 22% vs. 4,4%. **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo (de reporte).**

### RS-MA Gabapentina

**La gabapentina a 1200 mg diarios o más, muy probablemente alivie el dolor al menos en un 50% a 30% y las escalas de mejoría de la neuropatía diabética dolorosa comparado con placebo.** Cochrane publicó en 2017 una RS-MA donde evalúa la efectividad de gabapentina 1200 mg o más/día en neuropatía diabética dolorosa[100].

Se incluyeron 7 ECA, doble ciego con grupo control. La mayoría de ellos utilizaban un método de imputación de datos y dos de ellos tenían bajo número de participantes (< 50 por rama). El tiempo de seguimiento de los diferentes ECA variaba entre las 4 semanas y 15 semanas, siendo la media de 10 semanas. Los resultados mostraron que la gabapentina a dosis de 1200 mg diarios o más era más efectiva que el placebo. En cuanto a la reducción de al menos un 50% del dolor o mejora en el PGIC (*Patient Global Impression of Change Scale*), en el grupo con gabapentina el 38% tuvo un beneficio para la reducción del dolor comparado con 21% en el grupo placebo RR 1,9 (IC95% 1,5 a 2,3); NNT=5,9 (IC95% 4,6 a 8,3). Se analizaron 6 ECA, 1277 participantes. Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo por método de imputación de datos (LOCF).

Con respecto al porcentaje de participantes que alcanzaron en el PGIC la categoría "mucho mejor" fue del 24% en el grupo gabapentina contra el 14% del grupo placebo RR 1,9 (IC95% 1,3 a 3,0); NNT=9,6 (IC95% 5,5 a 35). Se analizaron 2 ECA, 408 participantes.

**Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo por método de imputación de datos (LOCF).**

Para reducir al menos un 30% del dolor, la gabapentina redujo un 52% comparado con 37% en el grupo placebo RR 1,2 (IC95% 1,1 a 1,5); NNT=9,4 (IC95% 5,6 a 29). Se analizaron 2 ECA, 810 participantes. **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo. Los datos disponibles sobre las diferentes dosis fueron demasiado escasos para establecer una relación dosis-respuesta.**

Para todas las condiciones combinadas, los abandonos por eventos adversos fueron más comunes con gabapentina (11%) que con placebo (8,2%) RR 1,4 (IC95% 1,1 a 1,7);

NND 30 (20 a 65); 22 estudios, 4346 participantes, evidencia de alta calidad. Los eventos adversos graves no fueron más comunes con gabapentina (3,2%) que con placebo (2,8%) RR 1,2 (IC95% 0,8 a 1,7); 19 estudios, 3948 participantes, evidencia de calidad moderada; hubo ocho muertes (evidencia de muy baja calidad). Los participantes que experimentaron al menos un evento adverso fueron más comunes con gabapentina (63%) que con placebo (49%) RR 1,3 (IC95% 1,2 a 1,4); NND 7,5 (IC95% 6,1 a 9,6); 18 estudios, 4279 participantes, evidencia de moderada calidad. Los eventos adversos individuales ocurrieron significativamente más a menudo con gabapentina. Los participantes que tomaron gabapentina experimentaron mareos (19%), somnolencia (14%), edema periférico (7%) y trastornos de la marcha (14%).

### **RS-MA Amitriptilina**

#### **La amitriptilina 25 a 125 mg diarios, probablemente alivie el dolor de la neuropatía diabética dolorosa comparado con placebo.**

En 2015, Moore y col., realizaron una RS-MA Cochrane sobre la eficacia y seguridad de la amitriptilina en neuropatía dolorosa (5 ECA específicamente en neuropatía diabética dolorosa) [101]. El tiempo de seguimiento varió entre las 4 semanas y 9 semanas, siendo en promedio 6,6 semanas. Las dosis de amitriptilina fueron generalmente entre 25 mg y 125 mg, y fue común la titulación de dosis. Los 5 ECA tuvieron grupo control activo con amitriptilina (10 a 150 mg/día), pregabalina, capsaicina tópica, duloxetina, desipramina, lamotrigina o fluoxetina y un estudio con placebo.

Ninguno de estos estudios encontró diferencias entre la amitriptilina y otras intervenciones activas. Solo un pequeño análisis completo de un diseño cruzado múltiple ofrece algo de apoyo para que la amitriptilina oral sea mejor que el placebo.

En 1995 Biesbroeck y col. (datos extraídos del manuscrito de la revisión y abstract publicado) realizó un ECA doble ciego, multicéntrico, 8 semanas de duración comparando la efectividad y seguridad entre capsaicina y amitriptilina en personas con neuropatía diabética dolorosa [102]. Fueron aleatorizados 235 pacientes entre los dos grupos. La rama amitriptilina recibió dosis diaria inicial de 25 mg, aumentada a un máximo de 125 mg durante las primeras 4 semanas. Se registró una escala analógica visual de la intensidad del dolor y medidas de interferencia por el dolor con las actividades funcionales al inicio y a intervalos de 2 semanas. Al final de la semana 8, el 76% de las personas en cada grupo experimentaron menos dolor, con una reducción media en la intensidad de más del 40%. Al final del estudio, la interferencia con las actividades diarias por el dolor había disminuido significativamente ( $p=0,001$ ) en ambos grupos, incluidas las mejoras en el sueño y la marcha. No se observaron efectos secundarios sistémicos en pacientes tratados con capsaicina tópica. La mayoría de los pacientes que recibieron amitriptilina experimentaron al menos un efecto secundario sistémico, que va desde somnolencia (46%) hasta efectos adversos neuromusculares (23%) y cardiovasculares (9%).

Boyle y col. en 2012 realizaron un ECA, comparando la amitriptilina, pregabalina y duloxetina de 4 semanas de duración [103]. Incluyó personas adultas con diabetes tipo 1 y 2 con neuropatía diabética dolorosa. Los sujetos fueron reclutados sobre la base de síntomas sugestivos de: disestesia, ardor, alodinia por frío o calor, dolores punzantes o lancinantes e hiperalgesia que afecta a ambas extremidades inferiores en cualquier nivel por debajo de los muslos. Estaba permitido continuar tomando opioides y medica-

mentos antiinflamatorios no esteroideos durante el estudio y tomar paracetamol con una dosis máxima de 4 g/día. Con respecto a la dosis de amitriptilina, iniciaban con 25 mg dos veces por día, hasta 125 mg por día (25 mg a la mañana y 50 mg por la noche). Midieron como resultado principal el cuestionario breve de dolor y como secundario calidad de vida (SF-36), componentes subjetivos del sueño. Llegando a la conclusión que los tres medicamentos redujeron el dolor subjetivo sin que un medicamento fuera superior a otro.

Jose y col., en 2007 publicaron un ECA, ciego de 4 semanas de seguimiento para comparar la efectividad entre amitriptilina y lamotrigina[104]. Se incluyeron 46 personas, 23 en cada rama. Los criterios de selección fueron: adultos de entre 18 y 75 años, con diabetes mellitus tipo 2, neuropatía diabética dolorosa durante al menos 1 mes y que tenían dolor de más de 5/10 según lo evaluado por la escala visual análoga (EVA). No se incluyeron casos con antecedentes de enfermedad renal o hepática, epilepsia, enfermedades psiquiátricas, cardíacas, hipertensión no controlada, enfermedad vascular periférica y abuso de sustancias, mujeres embarazadas, mujeres con intención de embarazo y madres lactantes, aquellas con evidencia de otras causas de neuropatía y afecciones dolorosas. También quedaron excluidos quienes estaban tomando anticonvulsivantes, antidepresivos, anestésicos locales y opioides. El esquema para la rama amitriptilina fue única dosis al acostarse y en la rama de lamotrigina como dosis dividida, mañana y noche. Dosis diaria inicial de amitriptilina 10 mg, que aumentaba a 25 mg y 50 mg después de 2 semanas. Dosis diaria inicial de lamotrigina 25 mg, que aumentaba a 50 mg y 100 mg después de 2 semanas. El resultado principal era el porcentaje en la reducción del dolor mediante la escala EVA. Categorizaron en una mejora del dolor de más del 50%, más del 25% y 0-25%, se consideraron como respuestas buenas, moderadas y leves, respectivamente. Se observó un alivio del dolor bueno, moderado y leve en 19 (41%), 6 (13%) y 7 (15%) personas con lamotrigina y 13 (28%), cinco (11%) y 15 (33%) entre quienes recibían amitriptilina. No hubo una diferencia estadísticamente significativa. De los 44 eventos adversos informados, 33 (75%) fueron con amitriptilina, siendo la sedación la más común en 19 personas (43%). Este estudio en particular presentaba un reclutamiento por debajo del cálculo muestral y elevada tasa de pérdida en el seguimiento.

Otro estudio realizado por Max y col. en 1992, evaluó los efectos de la desipramina, amitriptilina y fluoxetina sobre el dolor en la neuropatía diabética[105]. En este ECA, se realizaron dos comparaciones cruzadas, la primera desipramina-amitriptilina y por otro lado fluoxetina-placebo. Una vez que terminaban un estudio y no tenían contraindicación, se los invitaba a participar del siguiente estudio. Cada estudio consistía en periodos de 6 semanas, separados por 2 semanas sin medicación (*washout*). Los criterios de selección fueron: personas con diabetes, con dolor moderado a severo al menos con 3 meses de evolución y los criterios de exclusión consistían en tener un dolor severo agregado al neuropático, depresión mayor, hipotensión ortostática y deterioro de la función renal entre otros. Si la persona estaba en tratamiento para el dolor, se le pedía que discontinuase, pero se le permitía tomar una dosis por día para aquellos con dolor severo. El estudio tuvo un seguimiento de 6 semanas. La dosis variaba entre los 12,5 mg a 150 mg por día para la rama desipramina-amitriptilina y 20 a 40 mg para la rama fluoxetina-placebo. El resultado final consistía en una escala de 5 categorías sobre el alivio del dolor (completo, mucho, moderado, escaso, nada o empeoró). Hubo un alivio moderado a completo del dolor en 28/38 pacientes (74%) que recibieron ami-

triptilina, 23/38 personas (61%) que recibieron desipramina, 22/46 (48%) de las que recibieron fluoxetina y 19/46 (41%) entre quienes recibieron placebo. Las diferencias en las respuestas entre amitriptilina y desipramina y entre fluoxetina y placebo no fueron estadísticamente significativas, pero tanto la amitriptilina como la desipramina fueron superiores al placebo.

### **RS-MA duloxetina**

**Duloxetina muy probablemente mejore la neuropatía diabética dolorosa comparado con placebo.** Una RS publicada en 2015 por Hossain y col. sobre duloxetina en neuropatía diabética dolorosa (8 ECA, pero no realizaron agrupación), encontraron que duloxetina es superior en la neuropatía diabética dolorosa sobre el placebo y la pregabalina, pero no hubo beneficio de la duloxetina sobre la amitriptilina[106]. **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo (alta pérdida en el seguimiento).**

**Duloxetina muy probablemente mejore la neuropatía diabética dolorosa comparado con placebo.** En el año 2014, Lunn realizó una RS del tratamiento con duloxetina en diferentes tipos de dolor, entre ellos la neuropatía dolorosa[107]. Se incluyeron 8 ECA (n=2728) con participantes con neuropatía diabética dolorosa, con seguimiento.

Duloxetina 60 o 120 mg/día: La mejoría media en el dolor hasta la semana 12 en una escala Likert de 11 puntos fue significativamente mayor que el placebo con la dosis de 60 mg de duloxetina (DM -0,96 IC95% -1,26 a -0,65; 4 ECA, 722 participantes) y la dosis de 120 mg (DM -0,93 IC95% -1,21 a -0,65; 4 ECA, 828 participantes), pero no con la dosis de 20 mg. **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo (elevada tasa de abandono).**

La duloxetina a 60 mg diarios es eficaz en el tratamiento de la neuropatía periférica diabética dolorosa a corto plazo, con una reducción del dolor  $\geq 50\%$  a las 12 semanas de RR 1,73 IC95% 1,44 a 2,08). El NNT=5 IC95% 4 a 7.

**Duloxetina 40, 60 o 120 mg/día muy probablemente sea superior al placebo para reducción del dolor al menos un 30 y un 50%.** Se analizaron 5 ECA para evaluar mejoría  $\geq 30\%$  y  $\geq 50\%$  del dolor con seguimiento hasta las 12 semanas. Para ambos desenlaces la duloxetina fue superior sobre el placebo. Para la dosis de 40 mg (RR 1,57 IC95% 1,18 a 2,07; 1 ECA, n=252), la dosis de 60 mg (RR 1,53 IC95% 1,33 a 1,75; 4 ECA, n=799), la dosis de 120 mg (RR 1,38 IC95% 1,21 a 1,58; 3 ECA, n=659) y para las tres dosis combinadas (RR 1,45 IC95% 1,30 a 1,63; 4 ECA, n=1.220). **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo (elevada tasa de abandono).**

**Duloxetina 40, 60 o 120 mg muy probablemente mejore la impresión global del paciente comparado con placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa.** No se observó una mejoría significativa con dosis de duloxetina 20 mg en comparación con placebo (1 ECA, n=219; DM -0,23 IC95% -0,56 a 0,1). Resultados similares se encontraron con dosis de duloxetina 40 mg (1 ECA, n=252; DM -0,65 IC95% -1,01 a 0,29), 60 mg (5 ECA, n=1018; DM -0,6 IC95% -0,77 a -0,44) y 120 mg (4 ECA, n=870; DM -0,54 IC95% -0,73 a -0,35) contra placebo. **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo (elevada tasa de abandono).**



**Duloxetina 60 o 120 mg muy probablemente mejore la calidad del sueño relacionada con el dolor comparado con el placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa.** No se observó una mejoría significativa con dosis duloxetina 20mg en comparación con placebo (1 ECA, n=222; DM -0,28 IC95% -0,9 a 0,34). Se observa una mejoría con resultados similares entre las dosis de duloxetina 60 mg (3 ECA, n=664; DM -0,92 IC95% -1,27 a -0,57) y 120 mg (3 ECA, n=664; DM -1,1 IC95% -1,45 a -0,75) contra placebo. **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo (elevada tasa de abandono).**

Los eventos adversos fueron significativamente más comunes con duloxetina que con placebo, especialmente en los grupos de duloxetina de 60 mg (RR 1,15 IC95% 1,10 a 1,20) y 120 mg (RR 1,19 IC95% 1,09 a 1,30). Los eventos adversos individuales más comunes fueron náuseas (dosis de 60mg RR 2,61 IC95% 2,14 a 3,18); sequedad de boca (dosis de 60 mg RR 2,63 IC95% 1,89 a 3,67), mareos (dosis de 60mg RR 1,84 IC95% 1,35 a 2,51), somnolencia (dosis de 60 mg RR 2,94 IC95% 2,17 a 3,97), fatiga, insomnio, estreñimiento, disminución del apetito, sudoración y rinitis. Todos tenían una dependencia de la dosis.

**Duloxetina 60mg/día muy probablemente no aumente la incidencia de eventos adversos severos con respecto al placebo.** RR 0,89 (IC95% 0,60 a 1,32). Calidad de evidencia moderada por imprecisión.

## Tramadol

**Tramadol podría mejorar la neuropatía diabética dolorosa comparado con placebo**

NICE nombra tramadol como rescate y Canadá 2018 habla de opioides para tal fin. Los estudios en los que se basan estas GPC, son en general de opioides o bien se refieren a neuropatías en general y no solo de neuropatía diabética dolorosa.

RS-MA de Duehmke y col. publicado en 2016 (6 ECA doble ciego; n=438), sobre tramadol en dolor neuropático. En cada uno, el tramadol se inició con una dosis de aproximadamente 100 mg al día y aumentó durante una o dos semanas a un máximo de 400 mg al día o la dosis máxima tolerada, y luego se mantuvo durante el resto del estudio. Además del dolor por neuropatía diabética periférica, se incluyeron otros tipos como dolor neuropático moderado o intenso durante al menos tres meses debido al cáncer, o tratamiento del cáncer, neuralgia posherpética, lesión de la médula espinal o la polineuropatía. La edad media fue de 50 a 67 años, similar cantidad de hombres y mujeres. Las exclusiones eran típicamente personas con otra comorbilidad o dolor significativo por otras causas. La duración del estudio para los tratamientos fue de cuatro a seis semanas, y dos estudios tuvieron un diseño cruzado.

**El tramadol podría ser superior al placebo para reducción del dolor al menos un 30 y un 50% en pacientes con neuropatía diabética dolorosa.** El evento de reducción de la intensidad del dolor al menos 50% se informó en tres estudios, uno de dolor relacionado al cáncer y dos de polineuropatía (no diabética) (265 participantes, 110 eventos). Hubo 70/132 (53%) con al menos un 50% de alivio del dolor con tramadol y 40/133 (30%) con placebo; RR 2,2 (IC95% 1,02 a 4,6) y NNT=4,4 (IC95% 2,9 a 8,8). Con respecto a la reducción de la intensidad del dolor al menos 30%, solamente dos estudios, am-

bos en polineuropatía, proporcionaron información. No hubo datos suficientes para un análisis confiable (n=157). En un ECA, 13/34 participantes lograron al menos un 30% de reducción de la intensidad del dolor con tramadol y 4/33 con placebo, utilizando LOCF para las pérdidas de seguimiento. El otro ECA, 32/45 lograron al menos un 30% de reducción de la intensidad del dolor con tramadol y 11/45 con placebo. **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo (utilización de LOCF) y evidencia indirecta (los estudios no fueron en pacientes con neuropatía diabética).**

**Hay incertidumbre si el tramadol podría mejorar el PGIC con respecto al placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa.** Con respecto al evento PGIC que alcanzaron las categorías "mucho" o "muy mejorado", fue informado por un solo ECA siendo 4/23 participantes con tramadol y 0/12 con placebo. Ningún/a participante informó estar "muy mejorado". **Calidad de evidencia muy baja por riesgo de sesgo (utilización de LOCF), evidencia indirecta (los estudios no fueron en pacientes con neuropatía diabética) e imprecisión por el bajo número de eventos.**

**El tramadol aumenta los eventos adversos y tiene una mayor tasa de abandono por los mismos con respecto al placebo.** Los participantes experimentaron más eventos adversos con tramadol que con placebo. El informe de cualquier evento adverso fue mayor con tramadol (58%) que con placebo (34%) (4 estudios, 266 participantes, 123 eventos; RR 1,6 (IC95% 1,2 a 2,1); NND 4=2 (IC95% 2,8 a 8,3). El abandono por eventos adversos fue mayor con tramadol (16%) que con placebo (3%) (6 estudios, 485 participantes, 45 eventos; RR 4,1 (IC95% 2,0 a 8,4); NND=8,2 (IC95% 5,8 a 14). Y el abandono por cualquier causa fue similar en ambos grupos, tramadol (34%) y en el grupo placebo (29%) (3 estudios, 202 participantes, 64 eventos; RR 1,2 (IC95% 0,75 a 1,8); NND no fue calculado.

En 1998, Harati y col., realizó un ECA, ciego que evaluó específicamente la eficacia y seguridad del tramadol contra placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa. Se incluyeron 131 varones y mujeres con neuropatía dolorosa moderada o severa, sin tratamiento analgésico; quienes interrumpieron los fármacos tricíclicos o anticonvulsivos 21 días antes de la aleatorización y los analgésicos de acción más corta se interrumpieron 7 días antes. No se permitieron medicamentos para el dolor que no sean los medicamentos del estudio. El estudio tuvo un seguimiento de 6 semanas. El evento principal de eficacia fue la puntuación de intensidad del dolor medida en el día 42 o en el momento de la interrupción del estudio. Estas personas completaron la Escala de intensidad del dolor y una escala de calificación de alivio del dolor. Para la Escala de intensidad del dolor, indicaron la cantidad de dolor experimentado en las extremidades inferiores en las 48 horas anteriores utilizando una escala Likert de 5 puntos (ninguno=0, leve=1, moderado=2, severo=3, extremo=4) Para la Escala de calificación de alivio del dolor de MM.II., una escala Likert de 6 puntos (completa=4, mucho=3, moderada=2, leve=1, ninguno=0, peor=-1). La puntuación media de intensidad del dolor fue significativamente ( $p<0,001$ ) más baja para aquellos/as tratados/as con tramadol ( $1,4 \pm 0,1$ ) que para quienes fueron tratados/as con placebo ( $2,2 \pm 0,1$ ). La dosis promedio de tramadol fue de  $210 \pm 113$  mg/día.

En la visita final, las personas tratadas con tramadol ( $2,1 \pm 0,2$ ) tuvieron un alivio del dolor significativamente ( $p < 0,001$ ) mayor en comparación con las tratadas con placebo ( $0,9 \pm 0,2$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos para la percepción actual de salud, la angustia y los problemas de sueño. Los efectos adversos más frecuentes reportados en el grupo tramadol fueron náuseas 15 (23%), constipación 14 (22%), dolor de cabeza 11 (17%) y somnolencia 8 (12%). Nueve personas tratadas con tramadol y una con placebo interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos. Los eventos adversos más comunes que condujeron a la interrupción del tramadol fueron náuseas y dispepsia. Veintidós del grupo placebo versus nueve del grupo tratado con tramadol interrumpieron debido a la falta de eficacia.

### **Opioides como tratamiento del dolor crónico**

#### **La terapia con opioides para dolor crónico muy probablemente aumente el riesgo de mortalidad por sobredosis.**

La guía canadiense sobre opioides para el dolor crónico no relacionado al cáncer (2017), recomienda fuerte a favor de priorizar la optimización de la farmacoterapia no opioide y la terapia no farmacológica, en lugar de probar con opioides [108].

Los opioides podrían tener efectos similares en el alivio del dolor en comparación con los antidepresivos tricíclicos y podrían resultar en un aumento en el porcentaje de reducción de 1 cm en una EVA de 10 cm en comparación con los anticonvulsivos.

Por otro lado, los opioides podrían aumentar mucho la tasa de eventos adversos gastrointestinales en comparación con los anticonvulsivos y los antidepresivos tricíclicos (RR 10,64 IC95% 2,01 a 56,24). Los opioides están asociados con un riesgo de adicción del 5,5% (IC95% 3,91 a 7,03%) y las tasas anuales estimadas de sobredosis no fatales fueron de 0,2%, 0,7% y 1,8% entre las personas que recibieron menos de 20 mg/día, 50 a 99 mg/día y más de 100 mg/día de opioides, respectivamente [109]. Las tasas anuales estimadas de sobredosis fatales fueron 0,10%, 0,14%, 0,18% y 0,23% entre quienes recibieron <20 mg de equivalente de morfina por día, 20-49 mg/día, 50-99 mg/día y  $\geq 100$  mg por día respectivamente [110]. Tres estudios informaron asociaciones más grandes entre la dosis de opioides y el riesgo de sobredosis no mortal y mortal [109,111][112]. **Calidad de evidencia moderada (Estudio observacional. Se aumentó la calidad por gradiente).**

#### **Preferencias de los/las personas con respecto al uso de opioides en tratamientos para dolor crónico no relacionados al cáncer**

**Las personas valoran como importante tanto la disminución del dolor como la aparición de algunos efectos adversos importantes/limitantes, como la disforia, las náuseas o los vómitos de los opioides. Dan importancia intermedia al riesgo de adicción.** En 2017, Goshua y col. (6 estudios observacionales, n=2789) publicaron una RS que exploró los valores y las preferencias de quienes presentaban dolor crónico no relacionados al cáncer hacia la terapia con opioides [113]. Los tipos de dolores que incluyeron los estudios variaron de neuropatía diabética, herpes zoster, fibromialgia, dolor abdominal entre otras (aunque no todos los estudios especificaron qué tipo de dolor tenían los/las participantes). Todos los estudios fueron de diseño transversal, y cinco de los seis fueron financiados parcial o completamente por la industria farmacéutica.

Solo un estudio incluyó casos consecutivamente, los otros cinco utilizaron muestreo por conveniencia. Cinco de los seis estudios no presentaron una tasa de respuesta, sólo uno informó una tasa de respuesta total del 49%.

Con respecto a los resultados mostraron que el alivio del dolor siempre fue de gran importancia. En dos estudios, los efectos secundarios como el vómito, las náuseas y la percepción subjetiva de "sentirse alterado" (disforia) fueron de importancia similar que el alivio del dolor. En dos estudios, la disminución del dolor fue la principal preocupación entre quienes participaron de la investigación. El riesgo de adicción se midió en dos estudios, y en ambos casos, este efecto secundario potencial fue considerado por las personas como de menor importancia que el alivio del dolor. En otro estudio resultó ser menos importante que otros efectos secundarios como náuseas/vómitos y la percepción subjetiva de "sentirse alterado". La somnolencia, prurito, sudoración y trastornos del sueño se midieron en al menos un estudio y se informó que se encuentran entre los efectos adversos menos importantes para las personas.

La RS no pudo evaluar eventos graves como sobredosis, muerte o utilización para uso recreativo.

## **DIAGNÓSTICO PRECOZ Y REDUCCIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA NEFROPATÍA**

### **PC8. En personas adultas con diabetes ¿Cuál es la importancia del diagnóstico de la nefropatía?**

#### **Evaluación periódica de la función renal**

La disminución del FGe y la RAC persistentemente elevada son factores de riesgo independientes con ponderaciones similares para resultados adversos importantes y mortalidad[114][115]. La disminución del FGe en el tiempo indica la progresión de la enfermedad y proporciona un indicador de pronóstico[116][117]. La RAC elevada es un marcador temprano para el daño renal y para el riesgo futuro de enfermedad progresiva, independientemente del FGe en el momento de la medición[118][119]. El riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares y renales se multiplica en presencia de FGe bajo y RAC persistentemente elevado (ej. accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, requerimiento de diálisis) [120].

La enfermedad renal es muy frecuente en la población con diabetes. En la ENNyS2 se observa que en Argentina 1 de cada 4 personas con diabetes, presentan enfermedad renal (ENNyS2, 2020). Además, la diabetes es la principal etiología de ingreso a terapias de sustitución renal en Argentina[8].

Por otro lado, en las primeras etapas de la nefropatía diabética (ND), por lo general no hay síntomas. Sin embargo, con estrategias de búsqueda activa, la enfermedad se puede detectar en fase temprana y hay evidencias que se puede retrasar la progresión de la misma y disminuir la mortalidad [121][122].

**Conclusiones:** a pesar de no contarse con evidencia directa de que la evaluación periódica de la función renal prevenga el desarrollo de ND, la presencia de albuminuria y/o de FGe <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, son predictores de mala evolución, por lo que su detección temprana a través del examen periódico, permitirían aplicar intervenciones efectivas para prevenir la progresión de la ND y disminuir la mortalidad, por lo que se concluye recomendar fuerte a favor realizar FGe y RAC en forma periódica a todas las personas con diabetes: **RECOMENDACIÓN PRIMORDIAL (Motherhood statement).**

Nº	Intervención	Población	Desenlace	Fuerza	Sentido	Certeza
<b>Nefropatía diabética</b>						
19	Evaluación periódica de la función renal	Personas con diabetes	Detección precoz de la nefropatía diabética	Fuerte	A favor	<i>Motherhood statement</i>

**PC8a. En personas adultas con diabetes ¿Cuál es la periodicidad de las pruebas de función renal (creatininemia, índice de filtrado glomerular estimado (FGe), índice albúmina/creatinina en orina aislada) para diagnóstico y seguimiento de la nefropatía?**

**POBLACIÓN:** personas adultas con diabetes

**INTERVENCIÓN:** determinación periódica de función renal

**COMPARADOR:** cuidado habitual

**RESULTADO:** diagnóstico/progresión de nefropatía diabética

**Resumen de hallazgos** (tablas SoF 31)

Alrededor del 14% de las personas con DM2 presenta albuminuria A2/A3 al momento del diagnóstico con progresión a un 53% a los 15 años, habiendo un 3,5% que duplican la creatinina luego de 15 años del diagnóstico de diabetes. En personas con DM1 la incidencia de enfermedad renal crónica en los primeros años de evolución de la diabetes es baja, evidenciado en el estudio DCCT que luego de 6,5 años de seguimiento, hubo una incidencia de microalbuminuria de 2,2 eventos por cada 100 personas/año y albuminuria de 0,2 eventos por cada 100 pacientes/año.

En personas con DM2 con albuminuria y glomerulosclerosis la albuminuria se duplicaría en 5 años y el declinamiento medio anual del FGe sería de 5,7 ml/min/año (IC95% -3,5 a 22). El declinamiento medio anual de la función renal en DM1 en los años previos a enfermedad terminal (media de 6,7 años, hasta 24 años previos) sería de -8,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y los valores extremos -72 a -2 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

**Calidad global de la evidencia: baja.**

**Balance entre beneficios y riesgos:** si bien algunos integrantes plantearon no contar con evidencia de moderada/alta calidad para poder valorarlo, la mayoría expresó que aunque no hay estudios que comparen diferentes frecuencias de rastreo, la identificación de personas en puntos de tiempo anteriores de la ERC, permitiría implementar tratamientos de eficacia probada, para reducir la progresión y favorecer la regresión del

daño renal, por lo que consideró que los beneficios de la detección precoz superarían a los riesgos de la intervención.

**Aceptabilidad:** la totalidad de los miembros del panel consideró que la intervención sería aceptable para la mayoría de las personas, dado que son estudios no invasivos, de fácil realización, que no involucran la recolección de orina de 24hs, favoreciendo la aceptabilidad.

**Costos:** el 100% acordó que el beneficio potencial de la intervención justifica el uso de recursos, teniendo en cuenta que son intervenciones de bajo costo, enfatizando la importancia de la detección precoz para iniciar un tratamiento oportuno que permita enlentecer el deterioro de la función renal.

**Conclusiones del panel:** El panel manifestó que si bien no se hallaron estudios que evaluaran la eficacia de distintas estrategias de rastreo, la evidencia aportada por los ECA UKPDS y DCCT muestra que la prevalencia de nefropatía diabética es alta al momento del diagnóstico en DM2 y muy baja en DM1. A su vez expresó que la progresión de la enfermedad renal es lenta en sus primeras etapas y más rápida en estadios avanzados, que los beneficios de la detección precoz justifican los riesgos e incomodidades bajos o nulos que podría ocasionar, que la mayoría de las personas aceptarían la intervención, teniendo en cuenta que se trata de métodos diagnósticos no invasivos y de fácil realización y que los beneficios potenciales de la intervención justifican la utilización de recursos que la misma implica.

El panel alcanzó consenso en recomendar condicionalmente a favor de estimar filtrado glomerular (FGe) y medir la relación albúmina/creatinina en orina matinal (RAC) desde el diagnóstico de diabetes en personas con DM2 y a partir de los 5 años del diagnóstico en personas con DM1 para detectar precozmente la nefropatía diabética e instaurar tratamientos efectivos para revertir el daño y enlentecer su progresión.

Nº	Intervención	Población	Desenlace	Fuerza	Sentido	Certeza
<b>Detección de nefropatía diabética</b>						
20	Relación albúmina/creatinina en orina matinal (RAC) y el índice de filtrado glomerular estimado (FGe)	Personas con diabetes	Para diagnóstico y seguimiento de la nefropatía	Condicional	A favor	Baja
	RAC y FG anual <b>desde el diagnóstico</b>	Personas con DM2				
	RAC y FG anual <b>a partir de los 5 años del dx</b>	Personas con DM1				
	RAC y FG <b>de manera más frecuente</b>	Personas con diabetes con deterioro de la función renal, presencia de comorbilidades, intercurrentias, cambios en el tratamiento u otras razones clínicas.				

## Resumen completo de la evidencia: detección de nefropatía diabética

**NOTA: si bien los valores de RAC de 30 a 300 mg/g se denominan “albuminuria A2”, en los estudios anteriores puede aparecer con la denominación previa “microalbuminuria” y aquellos mayores a 300 mg/g se denominan “albuminuria A3”, pero pueden aparecer en la evidencia como “macroalbuminuria”.**

Todas las GPC seleccionadas (NICE, Canadá, SIGN, Colombia y KDIGO) recomiendan monitorizar la función renal con FGe y la RAC en adultos con diabetes.

NICE de ERC [114] recomienda medir FGe y la RAC en personas con diabetes. Respecto de la frecuencia de monitoreo, la guía NICE propone el siguiente esquema, (adaptada de KDIGO): frecuencia de monitoreo de función renal (FGe y RAC):

- una vez por año o más espaciado en personas con albuminuria A1 con FGe mayor o igual a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>;
- anual en personas con albuminuria A1 con FGe entre 45 y 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y en aquellas con albuminuria A2 y FGe mayor o igual a 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

y recomienda acordarlo con el/la paciente y adaptarlo a las condiciones del mismo, como por ejemplo comorbilidades (especialmente insuficiencia cardíaca), patrones de progresión previos del FGe y la RAC, cambios en el tratamiento, interurrencias, etc.

Solo identificó un estudio que abordó de manera directa la pregunta acerca de cuál es la frecuencia en que debería monitorearse la función renal en personas con ERC, pero el estudio solo realizó monitoreo al año [123]. Debido a que este estudio no reportaba monitoreos más frecuentes, para realizar las recomendaciones acerca de monitoreos más de una vez al año utilizaron información acerca de la progresión de la ERC en el tiempo. Las recomendaciones fueron realizadas principalmente en base a consenso.

CANADÁ ERC 2018 [30]. Recomienda realizar el rastreo de ERC en personas con diabetes de manera anual con medición de excreción urinaria de albúmina y el FGe. Si presenta anormalidad en cualquiera de los dos parámetros por más de 3 meses lleva al diagnóstico de ERC. Recomienda iniciar el rastreo al momento del diagnóstico de diabetes en DM2 [124,125] y en personas con DM1 luego de 5 años del diagnóstico de diabetes, ya que la progresión de normoalbuminuria a microalbuminuria, ERC y enfermedad renal en etapa terminal (ERET) es lenta, y toma típicamente 5 años o más para pasar por cada etapa [126,127], por lo que la disfunción renal significativa no suele verse hasta estadios tardíos de la enfermedad [128].

**Rastreo de albuminuria:** Recomienda como estudio de elección la RAC. Si bien mencionan que la proteinuria en orina de 24hs es el patrón de oro, reconocen que es difícil para implementar a gran escala, debido al inconveniente y errores al recolectar la orina.

Debido a que la albuminuria tiene elevada variabilidad diaria y que hay causas de elevación benigna y transitoria de la albuminuria, recomiendan que para el diagnóstico de albuminuria sus niveles deben ser persistentemente elevados, en por lo menos 2 de 3 mediciones a lo largo de 3 meses.

**Estimación del FGe:** Si bien reconoce que la creatinina sérica es el parámetro más utilizado para medir la función renal, en varios escenarios puede no ser una medida fiable. En personas con diabetes, por ejemplo, el IFG puede caer a menos de la mitad del valor normal antes que se alteren los valores de creatinina sérica. Si bien esta estimación es más confiable que la medición de la Crp, aun en los extremos de edad y peso puede no ser confiable, motivo por el cual se recomienda realizar medición de clearance de creatinina en orina de 24hs en estos casos.

SIGN, recomienda como punto de buena práctica la valoración de la función renal por medio del FGe anual en personas con diabetes[129]. Una valoración más frecuente sería requerida en personas con ERC establecida. La RAC debería ser utilizada para screening de enfermedad renal secundaria a la diabetes medida en una muestra de orina matinal una vez al año, y se confirma el diagnóstico con 2 de 3 muestras positivas en ausencia de infección o proteinuria manifiesta.

En personas con proteinuria significativa, la medición de la relación proteinuria/creatininuria en la primera orina de la mañana, es preferible a la recolección y medición de proteinuria en orina de 24hs.

COLOMBIA, recomienda que la prueba de tamizaje para microalbuminuria se debe hacer anualmente desde el momento del diagnóstico de DM2[130]. Debido a que existen múltiples factores que pueden aumentar la excreción de albúmina urinaria de manera transitoria, se debe confirmar su persistencia en al menos 2 de 3 mediciones.

KDIGO 2012, recomienda FGe y albuminuria al menos de manera anual en personas con ERC[120]. Recomienda realizar dichas determinaciones de manera más frecuente en personas con mayor riesgo de progresión y/o si dichas mediciones fueran a impactar en decisiones terapéuticas:

- Anual en personas con:
  - albuminuria A1 o A2 con FGe mayor o igual a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> si tienen ERC (estadios G1 y G2),
  - albuminuria A1 con FGe entre 45 y 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (estadio G3a).
- Dos veces por año en personas con albuminuria A2 y FGe entre 45 y 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

## **RS-MA. ECA y estudios observacionales**

**Las personas con DM2 al momento del diagnóstico de la diabetes alrededor del 14% presenta albuminuria A2/A3 con progresión a un 53% a los 15 años.** En el estudio UKPDS (n=5102) se reportó el porcentaje de personas con proteinuria y microalbuminuria al diagnóstico y luego de 15 años de seguimiento [131]. Se excluyeron casos con creatinina al ingreso mayor a 2 mg/dl. Al ingreso, los valores de creatinina promedio fueron de 0,92 mg/dl. En el momento del diagnóstico el 12,8% tenían microalbuminuria y 2,1% proteinuria. Durante el seguimiento, luego de 3, 6, 9, 12 y 15 años los porcentajes para microalbuminuria y proteinuria fueron los siguientes: 3 años 14,5% y 2,5%, 6 años 18,3% y 3,5%, 9 años 25,4% y 6,5%, 12 años 34,2% 10,3%, y a los 15 años 39% y 12,6%. Respecto de la evolución de la creatinina, se produjo un aumento al doble del valor de creatinina luego de 3, 6, 9, 12 y 15 años en 0,34%, 0,33%, 0,71%, 0,91% y 3,52% en el grupo tratamiento intensivo. **Calidad de evidencia alta.**



**En personas con DM1 la incidencia de enfermedad renal crónica en los primeros años de evolución de la diabetes es baja.** El estudio DCCT fue un ECA publicado en 1993 que comparó el efecto del tratamiento intensificado con insulina para mantener los valores de glucemia lo más cercanos a la normalidad con el tratamiento convencional en 1441 personas con DM1 [132]. Respecto de la cohorte de prevención primaria (sin retinopatía) al inicio del estudio, tenía una duración promedio de la diabetes de 2,6 años con valores promedio de FGe de 127 ml/min, y albuminuria de 12 mg/24 hs, mientras que la cohorte de prevención secundaria de retinopatía tenía una duración promedio de la diabetes de 8,7 años, una FGe de 130 ml/min y una albuminuria de 20 mg/24hs al inicio del estudio. Luego de 6,5 años de seguimiento, el grupo de la cohorte de prevención primaria que recibió tratamiento intensificado, presentó una incidencia de microalbuminuria de 2,2 eventos por cada 100 personas/año y albuminuria de 0,2 eventos por cada 100 personas/año, y en la cohorte de prevención secundaria microalbuminuria 3,6 eventos por cada 100 personas/año y albuminuria 0,6 eventos cada 100 personas/año. **Alta calidad de evidencia.**

**En personas con DM2 a pesar de algún tratamiento el 5% o desarrolló o empeoró nefropatía y el 25% desarrolló albuminuria a los 5 años.** En el ECA ADVANCE respecto de quienes recibieron el tratamiento estándar, se observó que luego de 5 años de seguimiento el 5,2% (n=292), desarrolló nueva o empeoramiento de la nefropatía (definido como evolución a macroalbuminuria, aumento al doble en valores de creatinina sérica, necesidad de reemplazo renal o muerte de causa renal), y el 25,7% (n=1434), desarrolló nueva microalbuminuria [133].

Un estudio observacional retrospectivo publicado en el año 1988, revisó una base de datos de la ciudad de Rochester Minnesota por un periodo de 25 años (entre 1945-1969) para identificar personas a las cuales se les realizaba el diagnóstico de diabetes (dos glucemias en ayunas mayores a 120 para el periodo 1945-1958 y mayores a 110 para el período 1959-1969)[124,125]. Se detectó una cohorte con diagnóstico nuevo de diabetes (n=1135), de los cuales hubo 1031 con diabetes no insulino dependiente, 75 con diabetes insulino dependiente y 29 con diabetes secundaria.

Quienes presentaban diabetes no insulino dependiente, fueron seguidos para evaluar la incidencia de la aparición de proteinuria, realizando el diagnóstico de proteinuria persistente si se encontraba en dos muestras consecutivas de orina por lo menos 40 mg/dl de proteinuria.

En el diagnóstico, se evidenció que 85/ 1031 tenían proteinuria (8,2%), y de los que no tenían proteinuria al diagnóstico, la incidencia acumulada fue de 15,3/1.000 personas/año, alcanzando un total de 25% luego de 20 años de seguimiento. **Calidad de evidencia muy baja (estudio observacional con riesgo de sesgo).**

**La ERC en DM2 con albuminuria y glomerulosclerosis, la albuminuria se duplicaría en 5 años y el declinamiento anual del FGe es de 5,7 ml/min/año (IC95% -3,5 a 22) .**

Un estudio observacional siguió de manera prospectiva a 26 personas con DM2 y nefropatía diabética albuminúrica con diagnóstico anatomopatológico de glomerulosclerosis, por un periodo de 5,2 años para valorar la evolución de la nefropatía [126,127]. Los y las participantes eran 25 varones y una mujer, con una edad promedio de 52 años y una duración media de la DM2 de 9 años. Al inicio del estudio en promedio el valor de albuminuria era de 1,2 gr/24hs y luego de 5 años el mismo fue de 2,3 gr/24hs. Durante

el periodo de observación, el IFG bajó de 83 a 58, siendo el declinamiento de 5,7 ml/min/año (IC95% -3,5 a 22). **Calidad de evidencia muy baja (estudio observacional con imprecisión por no cumplir con el tamaño óptimo de la información).**

**En DM2 más de la mitad presentaría albuminuria a los 25 años del diagnóstico.** Para determinar la evolución de la nefropatía en personas con diabetes un estudio prospectivo observacional incluyó a 496 personas con DM2 sin proteinuria ni creatinina elevada y fueron seguidos durante un periodo al menos de 2 años entre 1970 y 1985 en una clínica ambulatoria del departamento de medicina interna de Heidelberg, Alemania [128]. Un total de 56 participantes desarrollaron proteinuria durante el seguimiento. El intervalo promedio de tiempo entre el diagnóstico de DM2 y el inicio de la proteinuria fue de 16 años, con un rango entre 6 y 28 años. La prevalencia de proteinuria persistente a 25 años del diagnóstico de DM2 fue similar entre hombres y mujeres (53 vs. 59% respectivamente). La incidencia del aumento de creatinina por encima del valor normal luego de 5 años del comienzo de la proteinuria fue de 75% en hombres y 53% en mujeres. **Calidad de evidencia baja (estudio observacional).**

**En personas con diabetes, la albuminuria sería predictor independiente del declinamiento del FGe. A mayor albuminuria, mayor declinamiento.** Un estudio retrospectivo observacional del año 1999 examinó los registros de 59 adultos y adultas con diagnóstico de DM1 con albuminuria persistente (mayor a 200 mcg/min en 2 de 3 determinaciones realizadas en un periodo de 6 meses) que concurren de manera ambulatoria al centro de diabetes Steno entre 1993 y 1996, con diagnóstico de nefropatía diabética [127]. Se dividieron a las personas según el grado de albuminuria en tres tercillos, el inferior hasta 420 mcg/min, segundo entre 420 a 809 mcg/min y tercer tercilo mayor a 809 mcg/min. Se observó que los 59 casos tuvieron un declinamiento progresivo de la función renal en el periodo de seguimiento, con una media de 1,2 ml/min/año. En el análisis univariado evidenciaron que la albuminuria, la baja estatura y el sexo masculino eran factores predictores para tener una tasa de declinamiento más acelerada del FGe, pero solo la albuminuria fue predictor independiente asociado con mayor declinamiento en el FGe en el análisis multivariado, evidenciándose que quienes presentaban albuminuria en el tercilo inferior tuvieron una media de tasa de declinamiento del FGe de solo 0,2 ml/min/año (IC95% -4,4 a 10,6), mientras que la media de la tasa de declinamiento fue de 3 ml/min/año (IC95% -0,8 a 12,9) en aquellos pacientes en el tercilo más elevado. **Calidad de evidencia baja (estudio observacional con imprecisión por no cumplir con el TOI, pero con gradiente dosis-respuesta).**

**El declinamiento medio anual de la función renal en diabetes sería de -8,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y los valores extremos -72 a -2 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.** Un estudio retrospectivo observacional se propuso determinar cómo era el patrón de declinamiento de la función renal en personas con DM1 [134]. Para ello, incluyó un total de 364 pacientes con DM1 que desarrollaron ERC terminal entre 1991 y 2013. Revisaron de manera retrospectiva los valores de creatinina previos realizados en consultas a la clínica de hasta 24 años de antigüedad (media de 6,7 años). Analizaron únicamente aquellos pacientes que tuvieran al menos 5 valores de creatininemia previas, con lo que pudieron incluir finalmente 257 pacientes. La tasa de declinamiento anual del FGe varió ampliamente, con una media de -8,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, con valores extremos de -72 a -2. Las trayecto-

rias de declinamiento fueron lineales o casi lineales en el 87% de los casos. **Calidad de evidencia baja (estudio observacional).**

**PC9. En personas adultas con diabetes y albuminuria A2 (entre 30 y 300 mg/g) que no presentan HTA, ¿cuál es la efectividad del tratamiento con IECA o ARAII?**

**POBLACIÓN:** personas adultas con diabetes y albuminuria A2 (entre 30 y 300 mg/g), que no presentan HTA.

**INTERVENCIÓN:** IECA, ARAII.

**COMPARADOR:** ausencia de la intervención.

**RESULTADO:** reducción de albuminuria, de la progresión de la enfermedad renal (aumento de la creatinina, disminución del FGe, enfermedad renal terminal con requerimiento de diálisis o trasplante) eventos renales agudos, ECVM y mortalidad. Efectos adversos.

**Resumen de hallazgos** (tablas SoF 32)

En personas normotensas con DM, el tratamiento con IECA/ARAII, probablemente esté asociado con una menor tasa de progresión de la nefropatía, como así también una mayor tasa de reversión a normoalbuminuria (RAC <30 mg/g) 15,5% vs 1,9%.

Además, el tratamiento con IECA/ARAII en normotensos podría reducir el riesgo de progresión a ERC terminal (OR 0,33 IC95% 0,03 a 3,61) y reducir la probabilidad de duplicar los valores de creatinina (OR 0,22 IC95% 0,07 a 0,71).

Respecto de los eventos adversos, en los diferentes ECA publicados no se evidenciaron diferencias significativas entre quienes recibieron IECA/ARAII y placebo, excepto por la ocurrencia de tos que fue tres veces más frecuente en los pacientes que recibieron IECA.

**Calidad global de la evidencia: baja.**

**Balance entre beneficios y riesgos:** respecto del balance entre riesgos y beneficios, si bien algunos integrantes plantearon que la calidad de la evidencia es baja, que en personas normotensas los IECA y ARAII no aportan beneficios en reducción de mortalidad y que representarían un medicamento adicional para los/las pacientes, la mayoría acordó que la intervención tendría un balance favorable entre beneficios y riesgos, ya que consideraron que la reducción de la albuminuria, la menor progresión a albuminuria A3 y el posible efecto sobre el menor aumento del valor de creatinina plasmática superarían a los riesgos de eventos adversos como hiperkalemia y tos. El panel destacó la importancia de evitar su uso en embarazadas por balance entre riesgos y daños desfavorables.

**Aceptabilidad:** el 100% de los miembros del panel consideró que la intervención sería aceptable por la mayoría de las personas, teniendo en cuenta que es una intervención simple y no invasiva, de fármacos ampliamente conocidos con buen perfil de seguridad.

**Costos:** por unanimidad acordó que el beneficio de la intervención justifica el uso de los recursos que implica, tomando en consideración que se trata de medicamentos de bajo costo y que el beneficio potencial sería considerable.

**Conclusiones del panel:** el panel consideró que si bien los IECA y ARAII no aportan beneficios en reducción de mortalidad, los beneficios en reducción de la albuminuria, menor progresión a albuminuria A3 y el posible menor aumento del valor de creatinina plasmática superarían a los riesgos de eventos adversos, un balance favorable entre beneficios y riesgos, acordó que la mayoría aceptaría recibir la intervención aunque algunos podrían no aceptarla y que los beneficios de la intervención justifican el uso de recursos, ya que se trata de medicamentos de bajo costo con beneficios potenciales relevantes.

El panel alcanzó consenso en recomendar condicionalmente a favor del uso de IECA/ARAII en personas normotensas con diabetes que presentan albuminuria.

Nº	Intervención	Población	Desenlace	Fuerza	Sentido	Certeza
<b>Nefropatía diabética</b>						
21	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII)	Diabetes y albuminuria persistente mayor a 30 mg/g (en dos determinaciones por más de 3 meses) sin HTA	Disminuir o revertir la albuminuria Reducir la progresión a macroalbuminuria con posible beneficio en reducir el aumento de la creatininemia	Condicional	A favor	Baja

### Resumen completo de evidencia: IECA y ARAII

Las GPC seleccionadas (SIGN, Canadá, Colombia y KDIGO) recomiendan fuerte o débil a favor de usar inhibidores del sistema sistema renina angiotensina aldosterona (ISRAA=IECA/ARAII) en DM2 con albuminuria con o sin hipertensión arterial para reducir el riesgo de desarrollar ERC. La recomendación (REx) y evidencia de usar IECA/ARAII en diabetes e HTA con o sin ERC, surge de la GPC Nacional de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la HTA, 2019 [31].

Canadá 2018, reconoce el efecto de los ISRAA, ya sea con IECA o ARAII, para reducir el riesgo de desarrollar ERC en diabetes independientemente del efecto sobre la presión arterial[24]. Señala que el efecto protector ha sido demostrado en personas con diabetes e hipertensión, pero no en personas normotensas con diabetes. Adicionalmente la progresión de la ERC puede ser enlentecida por medio del uso de IECA o ARAII, independientemente del efecto sobre la presión arterial, y ambos ISRAA parecen ser de igual efectividad para la protección cardiorenal. En DM2, tanto los IECA como los ARAII han demostrado reducir la albuminuria y prevenir el empeoramiento de la nefropatía, y los ARAII también han evidenciado ser eficaces para retrasar el ingreso a diálisis en aquellas personas con deterioro de la función renal de inicio. Estos beneficios también parecen estar presentes en personas con DM2 con proteinuria y presión arterial normal o casi normal. Los IECA han evidenciado reducir la progresión de la nefropatía diabética en individuos normotensos con DM1 y DM2 con albuminuria.

SIGN recomienda reducir la proteinuria siempre independientemente del valor basal de proteinuria, aunque personas con mayores grados de proteinuria se beneficiarían más[129]. No debe haber un límite por debajo del cual no es necesario reducir la proteinuria, ya que siempre a menores niveles mayor es el efecto en la reducción de la progresión de la pérdida de la función renal. En cuanto a IECA y ARAll recomienda que personas con DM1 y microalbuminuria deben recibir tratamiento con un IECA independientemente del valor de su presión arterial y como punto de buena práctica clínica usar ARAll si es intolerante a los IECA. En personas con DM2 y microalbuminuria, recomienda IECA o ARAll independientemente de su presión arterial. Recomienda IECA y ARAll como agentes de elección en personas con ERC y proteinuria ( $\geq 0,5$  g/día) para reducir la progresión de la ERC. Respecto a las restricciones dietarias, las restricciones de proteínas ( $< 0,8$  g/kg/día) no las recomienda en personas con estadios tempranos de ERC (estadios G1 a G3). Aconseja evitar elevada ingesta de proteínas ( $> 1,0$  g/kg/día) en personas con ERC estadio 4.

Colombia sugiere en personas con DM2 iniciar tratamiento con un ISRAA (IECA o ARAll) cuando se detecte microalbuminuria persistente, y aunque todavía no tengan hipertensión arterial[130]. También sugiere no dar tratamiento con IECA o ARAll a los pacientes con DM2 que no presenten hipertensión arterial ni microalbuminuria. Ante diabetes e hipertensión arterial: en la persona con DM2 el control estricto de la hipertensión arterial previene y reduce la progresión de la nefropatía diabética. Se comienza el manejo con IECA o ARAll, pero se pueden agregar otros antihipertensivos, si es necesario, para lograr una meta de la presión arterial sistólica (PAS) entre 130 y 139 mmHg, y de presión arterial diastólica (PAD)  $\leq 80$  mmHg. Cuando la albuminuria es  $> 300$  mg/g de creatinina ( $> 300$  mg en 24 horas) se clasifica como macroalbuminuria y se considera equivalente a la presencia de proteinuria. Su persistencia indica un mayor riesgo de mortalidad y de progresión a estadios avanzados de falla renal por lo cual requiere un manejo aún más estricto.

Las guías KDIGO en diabetes 2020 recomiendan iniciar tratamiento con un IECA o un ARAll en personas con DM, hipertensión y albuminuria, a la mayor dosis tolerada para enlentecer la progresión de la ERC, pero sugieren como punto de buena práctica considerar el uso de los mismos en personas con diabetes y albuminuria sin hipertensión arterial [121].

### ECA y RS-MA

Un metaanálisis del año 2011 (4 ECA,  $n=1.051$  **80% hipertensos**) comparó el efecto de distintas dosis de fármacos que bloquean el SRAA en la reducción de albuminuria y los efectos adversos, en personas normotensas e hipertensas con DM2 y microalbuminuria[135]. Se evidenció que a mayor dosis hubo mayor reducción de albuminuria (18% mayor IC95% 8 a 28), mayor regreso a la normoalbuminuria OR 1,66 (IC95% 1,22 a 2,27), y menor progresión a macroalbuminuria OR 0,62 (IC95% 0,38 a 1,02). **Calidad de evidencia moderada por evidencia indirecta (la mayoría de los pacientes eran hipertensos)**. Hubo un mayor riesgo de presentar efectos adversos en aquellos pacientes que recibieron las dosis más elevadas OR 1,32 (IC95% 0,90 a 1,92). **Calidad de evidencia baja por imprecisión y evidencia indirecta**. En la mayoría de los ECA los

eventos adversos fueron: tos seca, diarrea, malestar gastrointestinal, cefalea, hipotensión ortostática, náuseas, etc.

En un análisis de subgrupo del estudio INNOVATION se analizó cuál fue el efecto de diferentes dosis de telmisartán en personas normotensas con DM2 y microalbuminuria[136]. En el estudio INNOVATION se aleatorizaron 526 pacientes (163 normotensos) a recibir telmisartán 40 mg, 80 mg o placebo. El tiempo medio de seguimiento fue de 1,3 años. Como desenlaces midieron la progresión a nefropatía manifiesta definida como progresión de albuminuria con RAC mayor a 300 mg/g con al menos un 30% de aumento respecto del valor basal, regresión a normoalbuminuria y eventos adversos. Los resultados en el grupo de personas normotensas, evidenciaron que aquellos que recibieron telmisartán a cualquier dosis, presentaron una menor tasa de progresión de la nefropatía comparado con los del grupo placebo, como así también hubo un mayor número de personas que revirtieron a normoalbuminuria (RAC <30 mg/g): 15,5% en el grupo que recibió 40 mg, 19,6% en el grupo de 80 mg y 1,9% en el grupo placebo. **Baja calidad de evidencia por riesgo de sesgo e imprecisión por bajo número de eventos.** El promedio de la RAC de la última observación fue significativamente mayor en el grupo placebo ( $204 \pm 140,3$  mg/g) que en los que recibieron 40 y 80 mg de telmisartán ( $136 \pm 124,3$  y  $112 \pm 113,7$  mg/g respectivamente). Respecto de la seguridad, se reportaron los resultados en la totalidad de las personas, con y sin hipertensión, y ocurrieron un total de 485 efectos adversos (92,2%) sin diferencias entre los grupos, de las cuales 163 (93,1%) pertenecían al grupo 80 mg, 158 (90,3%) al grupo 40 mg y 164 (93,2%) al grupo placebo. **Calidad de evidencia moderada por evidencia indirecta.** Respecto de los eventos adversos serios, fueron más frecuentes en el grupo que recibió telmisartán 80 mg comparado con el grupo placebo (10,9% vs. 7,4%, RR 1,43 IC95% 0,73 a 2,83). **Baja calidad de evidencia por evidencia indirecta e imprecisión.** No hubo diferencias respecto del porcentaje de participantes que discontinuaron el tratamiento debido a efectos adversos en el grupo de normotensión: placebo 7 participantes (13%), telmisartán 40 mg 5 participantes (8,6%), telmisartán 80 mg 9 participantes (17,6%) como así tampoco en el grupo de hipertensión: placebo 9 participantes (7,5%), telmisartán 40 mg 13 participantes (11,2%), telmisartán 80 mg 16 participantes (13,2%). **Calidad de evidencia moderada (evidencia indirecta).**

Una RS-MA publicada en 2018 se propuso determinar cuál era el efecto de los IECA y ARAlI en personas con diabetes y albuminuria respecto de la mortalidad, los eventos cardiovasculares y evolución de la nefropatía[137]. Se incluyeron 25 ECA (n=10.363), 17 reclutaron personas con diabetes e HTA y 7 ECA personas con diabetes normotensas (**solo 7% normotensos**) y fueron seguidos por un tiempo promedio de 2,3 años. El tratamiento con IECA o ARAlI no redujo la muerte por todas las causas OR 1,02 (IC95% 0,90 a 1,15) ni los eventos cardiovasculares OR 0,94 (IC95% 0,83 a 1,06). **Calidad de evidencia baja por evidencia indirecta y riesgo de sesgo de los estudios primarios.** Los ARAlI redujeron el riesgo de ingreso a diálisis o trasplante con un OR 0,77 (IC95% 0,65 a 0,92). **Calidad de evidencia baja por evidencia indirecta y riesgo de sesgo,** mientras que con los IECA esa reducción no fue estadísticamente significativa, con un OR 0,69 (IC95% 0,43 a 1,10). **Calidad de evidencia muy baja por evidencia indirecta, riesgo de sesgo e imprecisión.** Tanto los IECA como los ARAlI redujeron el riesgo de duplicar los valores de creatinina OR 0,60 (IC95% 0,39 a 0,91) en el caso de los IECA y

0,75 (IC95% 0,64 a 0,88) para los ARAll, siendo este resultado similar en los pacientes que tenían micro y macroalbuminuria. **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo y evidencia indirecta.**

El equipo elaborador (EE) metaanalizó los resultados de los estudios que incluyeron personas sin hipertensión, 7 ECA, n= 349 que recibieron IECA/ARAll y 281 placebo. Para el desenlace ERC terminal sólo dos ECA reportaron los datos, y se observó que el riesgo fue menor en el grupo que recibió IECA OR 0,33 (IC95% 0,03 a 3,61). **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión.** Para el desenlace duplicar la creatinina el riesgo fue menor en el grupo que recibió IECA OR 0,22 (IC95% 0,07 a 0,71). **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.**

Un ECA multicéntrico del año 1997 aleatorizó a personas normotensas con diabetes insulino requiriente a recibir lisinopril o placebo, incluyendo casos con normo y microalbuminuria, con el objetivo de determinar cuál era el efecto del agregado de lisinopril al tratamiento habitual respecto de la progresión de la enfermedad renal, y si dicho efecto era diferente según los diferentes valores de albuminuria[138]. Se incluyeron un total de 530 personas, de los cuales el 85% eran normoalbuminúricos y luego de un periodo de seguimiento de 2 años, la tasa de excreción de albúmina fue 2,2 µg/min más bajo en el grupo que recibió lisinopril comparado con placebo, siendo la diferencia en números relativos un 24% menor en el grupo tratamiento (IC95% 4,1 a 39,8). Entre las personas que eran normoalbuminúricas al inicio, la tasa de excreción a 2 años fue 12,7% (IC95% 2,9 a 26) más bajo en el grupo lisinopril (diferencia absoluta de 1 µg/min), mientras que en el grupo que presentaban microalbuminuria la diferencia fue de 49,7% (IC95% 14,5 a 77,9) diferencia absoluta de 34,2 µg/min. **Calidad de evidencia alta.** Se reportaron además 477 eventos adversos menores, 266 en el grupo lisinopril y 211 en el grupo placebo, y 108 eventos adversos serios, 56 en el grupo lisinopril y 52 en el grupo placebo, sin diferencias entre ambos grupos. **Calidad de evidencia alta.** La única diferencia entre los grupos respecto de los eventos adversos fue la tos, que se reportó en 7 personas en el grupo placebo y en 21 personas en el grupo lisinopril.

Un ECA del año 2001 aleatorizó a personas normotensas y normoalbuminúricas con DM1 de más de 5 años desde su diagnóstico a recibir perindopril o placebo[139]. Se incluyeron un total de 89 personas. Luego de 4 meses de tratamiento, la RAC fue significativamente mayor en el grupo que recibió placebo respecto del grupo que recibió perindopril (7,08 mg/g vs. 12,39 mg/g), diferencia que se mantuvo hacia el fin del seguimiento luego de 36 meses (4,42 mg/g vs. 14,16 mg/g). Catorce personas no completaron el seguimiento (8 en el grupo perindopril y 6 en el grupo placebo), de los cuales uno fue debido a tos, dos por embarazo y 11 por falta de adherencia.

**Los IECA muy probablemente reducen la albuminuria en normotensos con nefropatía diabética.** Un NMA publicado en el año 2020, se propuso evaluar cuál era el efecto de diferentes IECA y ARAll en la reducción de la proteinuria y en los valores de presión arterial en personas **normotensas** con nefropatía[140]. Se incluyeron 14 ECA, n=1.098 (**51% con nefropatía diabética**). Todas las intervenciones de diferentes IECA y ARAll fueron más efectivas que placebo para reducir la proteinuria en personas normotensas con ERC. En personas con nefropatía diabética, la intervención con mayor probabilidad de ser la más eficaz para reducir la proteinuria fue el tratamiento con enalapril (58%).

### Calidad de evidencia moderada (evidencia indirecta ya que incluye personas con distintas causas de nefropatía no diabética).

Una RS-MA de Cochrane del año 2006 buscó estudios que comparen IECA o ARAII contra placebo o entre sí en personas con nefropatía diabética[122]. Se incluyeron 49 estudios (n=12.067) de los cuales 38 compararon IECA con placebo (17 estudios incluyeron personas con HTA, y el resto personas normotensas), 4 compararon ARAII con placebo (todos con hipertensión) y 7 compararon IECA con ARAII (6 con hipertensión y uno sin hipertensión). Se incluyeron personas con DM1 y DM2 y nefropatía diabética independientemente de su estadio, tanto con micro y macroalbuminuria. No se encontraron diferencias en el riesgo de muerte por todas las causas entre IECA y placebo (RR 0,91 IC95% 0,71 a 1,17) ni entre ARAII y placebo (RR 0,99 IC95% 0,85 a 1,17). **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo y evidencia indirecta.** Un análisis de subgrupo de los estudios que utilizaron las dosis máximas de los IECA versus dosis medias o más bajas mostró una disminución significativa en el riesgo de muerte en aquellos que usaron dosis máximas (RR 0,78 IC95% 0,61 a 0,98) pero no en los que utilizaron dosis bajas. **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo y evidencia indirecta.**

Respecto de los desenlaces renales, tanto en la comparación IECA/placebo como en la comparación ARAII/placebo se observaron efectos beneficiosos en el grupo que recibió la intervención activa. Respecto del riesgo de evolución hacia enfermedad renal en etapa terminal la comparación IECA vs. placebo evidenció una importante reducción del riesgo en el grupo IECA RR 0,60 (IC95% 0,39 a 0,93), y para la comparación ARAII vs. placebo también fue menor el riesgo en el grupo que recibió ARAII RR 0,78 (IC95% 0,67 a 0,91). **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo y evidencia indirecta.** Para el desenlace de duplicación de los valores de creatinina el riesgo fue menor con IECA vs. placebo RR 0,68 (IC95% 0,47 a 1,00) y también en la comparación ARAII vs. placebo RR 0,79 (IC95% 0,67 a 0,93). **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo y evidencia indirecta.** Los IECA redujeron el riesgo de evolución de micro a macroalbuminuria RR 0,45 (IC95% 0,29 a 0,69) como así también los ARAII RR 0,49 (IC95% 0,32 a 0,75). **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo y evidencia indirecta.** También fue mayor el número de personas que evolucionaron de microalbuminuria a normoalbuminuria con IECA RR 3,06 (IC95% 1,76 a 5,35) y con ARAII RR 1,42 (IC95% 1,05 a 1,93). **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo y evidencia indirecta.**

Respecto de los efectos adversos, en la comparación IECA vs. placebo, la tos fue más frecuente en la rama IECA RR 3,17 (IC95% 2,29 a 4,38), como así también en la comparación ARAII vs. placebo RR 4,93 (IC95% 1,00 a 24,35). **Calidad de evidencia alta.** La hiperkalemia fue más frecuente en el grupo que recibió ARAII RR 5,41 (IC95% 1,20 a 24,28) pero no en el grupo que recibió IECA RR 0,85 (IC95% 0,32 a 2,21). **Calidad de evidencia moderada por imprecisión.**

**PC10. En personas adultas con diabetes tipo 2 y albuminuria A2 (entre 30 y 300 mg/g) y/o FGe entre 45 y 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, ¿cuál es la efectividad de los iSGLT2 asociado a tratamiento estándar?**



**POBLACIÓN:** personas adultas con diabetes tipo 2 y albuminuria A2 y/o FGe entre 45 y 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

**INTERVENCIÓN:** iSGLT2 + cuidado habitual (IECA o ARAII)

**COMPARADOR:** cuidado habitual (IECA o ARAII)

**RESULTADO:** reducción de albuminuria, de la progresión de la enfermedad renal (aumento de la creatinina, disminución del FGe, enfermedad renal terminal con requerimiento de diálisis o trasplante) eventos renales agudos, ECVM y mortalidad. Efectos adversos.

### Resumen de hallazgos (tablas SoF 33)

El tratamiento con iSGLT2 en personas con diabetes y microalbuminuria probablemente reduzca el riesgo de progresión a macroalbuminuria comparado con placebo, con un HR 0,69 (IC95% 0,61 a 0,79). Además, el tratamiento con iSGLT2 de personas con diabetes y microalbuminuria probablemente reduzca el riesgo de evolución a enfermedad renal crónica terminal con un RR 0,65 (IC95% 0,53 a 0,81).

Existe incertidumbre acerca del efecto de los iSGLT2 sobre la muerte de causa cardiovascular y de causa renal en personas con diabetes y microalbuminuria. Por otro lado, el tratamiento con iSGLT2 en personas con diabetes y microalbuminuria podría reducir la mortalidad global, con un HR 0,69 (IC95% 0,53 a 0,88).

Respecto de los eventos adversos, el tratamiento con iSGLT2 comparado con placebo en personas con diabetes y microalbuminuria se asocia a mayor riesgo de infecciones genitales HR 8,36 (IC95% 4,19 a 16,68), la empagliflozina probablemente no se asocie a mayor riesgo de eventos adversos serios, RR 0,92 (IC95% 0,85 a 1,01); la canagliflozina probablemente se asocie a mayor riesgo de amputaciones HR 1,97 (IC95% 1,41 a 2,7); la dapagliflozina podría asociarse a riesgo ligeramente aumentado de cetoacidosis diabética 27 eventos vs. 12; HR 2,18 (IC95% 1,1 a 4,30).

**Calidad global de la evidencia: moderada.**

**Balance entre beneficios y riesgos:** el panel consideró que el balance entre los beneficios y riesgos era favorable para la intervención, debido al efecto sobre la reducción en la microalbuminuria y menor progresión de la enfermedad renal. Consideró además que los riesgos de la intervención no eran despreciables y que habría que poner especial énfasis en detectarlos de manera precoz, ya que podría haber un grupo de personas que podrían perjudicarse con dicha intervención. También se mencionó que esta medicación debería ser utilizada por profesionales que estuvieran familiarizados con la misma.

**Aceptabilidad:** el panel acordó que la mayoría de las personas adecuadamente informadas aceptarían la intervención, aunque en algunos casos podrían rechazarla debido al mayor riesgo de eventos adversos como infecciones genitales y poliuria.

**Costos:** si bien la mayoría de los miembros del panel consideró que el beneficio de la intervención probablemente justifique el uso de los recursos, para algunos existen dudas al respecto dado el elevado precio de los mismos en Argentina y expresaron que se necesitaría un análisis de costo efectividad realizado en nuestro país para su valoración.

**Conclusiones del panel:** en su mayoría consideró que el balance entre los beneficios y riesgos sería favorable, aunque algunos destacaron que los efectos adversos no son despreciables. Respecto de la aceptabilidad, el panel consideró que muchas personas, adecuadamente informadas, probablemente quisieran recibir la intervención, aunque podría haber un grupo que la rechacen debido al mayor riesgo de eventos adversos. Respecto de los costos, acordó que los beneficios potenciales probablemente justifiquen la utilización de recursos, pero se hizo hincapié en la necesidad de contar con estudios de costo efectividad a nivel local. El panel alcanzó consenso en recomendar condicionalmente a favor del uso de iSGLT2 en personas adultas con DM2 que presentan nefropatía diabética en tratamiento con IECA/ARAII y no alcanzan meta individualizada de HbA1c con el tratamiento antidiabético instaurado, para favorecer la regresión a normoalbuminuria, reducir la albuminuria, la progresión a macroalbuminuria y la progresión a enfermedad terminal.

Nº	Intervención	Población	Desenlace	Fuerza	Sentido	Certeza
<b>Nefropatía diabética</b>						
22	iSGLT2	Diabetes tipo 2 con nefropatía diabética en tratamiento con IECA/ARAII y no alcanzan meta individualizada de HbA1c con el tratamiento antidiabético instaurado	regresión a normoalbuminuria, reducir la albuminuria, la progresión a macroalbuminuria y la progresión a enfermedad terminal, mortalidad total	Condicional	A favor	Moderada

### Resumen de evidencia: iSGLT2

CANADÁ 2018 recomienda en personas con DM2 con enfermedad cardiovascular establecida en las cuales las metas de control glucémico no se alcancen con el tratamiento instaurado y que tuvieran un FGe mayor a 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, considerar adicionar un iSGLT2 con beneficio renal comprobado (empagliflozina o canagliflozina) para reducir el riesgo de progresión de la nefropatía[24].

La guía KDIGO 2020 sobre el manejo de la diabetes en ERC señala que la elección del iSGLT2 deberá priorizar agentes con beneficios renales o cardiovasculares documentados teniendo en cuenta el FGe (siempre mayor 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) [121]. Es razonable no indicar el iSGLT2 en periodos de ayuno prolongado, cirugía o enfermedad crítica en los cuales hay mayor riesgo de cetosis.

En aquellos pacientes en riesgo de hipovolemia, considerar reducir la dosis de diuréticos de asa o tiazídicos antes de comenzar el tratamiento con el iSGLT2, advirtiendo a la persona acerca de los síntomas de la depleción de volumen y presión arterial baja. Advierten sobre una posible reducción reversible del FGe al iniciar el tratamiento con el iSGLT2 y generalmente no es una indicación para discontinuar el tratamiento. Sugieren una vez iniciado el iSGLT2 continuar administrando a pesar que el FGe caiga por debajo de 30ml/min/1,73m<sup>2</sup> a no ser que no sea tolerado o se inicie terapia de reemplazo renal (diálisis).

## ECA/RS-MA

### **La canagliflozina 100 a 300 mg muy probablemente reduzca la RAC y muy probablemente enlentezca el deterioro del FGe comparado con la glimepirida en personas con diabetes.**

El estudio CANTATA-SU fue un ECA multicéntrico de no inferioridad que comparó el efecto de glimepirida y canagliflozina en personas adultas con DM2 en tratamiento con metformina con valores de HbA1c entre 7 y 9,5 %. El desenlace primario fue el cambio de la HbA1c luego de 52 semanas [141]. Como outcomes secundarios midieron cambios en el peso corporal, episodios de hipoglucemia, cambios de la presión arterial y cambios del colesterol plasmático[142]. Entre los 1450 casos incluidos se evidenció que canagliflozina fue similar a glimepirida para reducir la HbA1c (se redujo la HbA1c 0,81%, 0,82% y 0,93% a un año y 0,55%, 0,65% y 0,74% a dos años en los grupos glimepirida, canagliflozina 100 y canagliflozina 300 respectivamente) y sin presentar mayor riesgo de eventos adversos (8% en el grupo que recibió glimepirida, 5% en el que recibió canagliflozina 100 mg y 5% en el grupo que recibió canagliflozina 300 mg).

Un análisis *post hoc* evidenció que el declinamiento anual del FGe fue de 3,3 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (IC95% 2,8 a 3,8) con glimepirida, 0,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (IC95% 0 a 1) con canagliflozina 100 mg y 0,9 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (IC95% 0,4 a 1,4) con canagliflozina 300 mg. **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.**

En el subgrupo con RAC basal mayor a 30 mg/g, la RAC descendió más con canagliflozina 100 mg (31,7% IC95% 8,6 a 48,9) o canagliflozina 300 (49,3% IC95% 31,9 a 62,2) que con glimepirida. **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.**

El estudio CREDENCE fue un ECA que aleatorizó personas adultas con DM2 que recibían 1 o más antidiabéticos (con HbA1c entre 6,5 y 12%) y ERC albuminúrica en tratamiento con IECA o ARAII por al menos 4 semanas a recibir canagliflozina 100 mg o placebo [143]. Todas registraban un FGe entre 30 y 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y albuminuria con valores de RAC entre 300 a 5.000 mg/g. El desenlace primario fue un desenlace compuesto de ERC terminal (diálisis por al menos 30 días, trasplante renal, FGe menor a 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> por más de 30 días), duplicar el valor de creatinina basal o muerte de causa renal o cardiovascular.

Del total de personas aleatorizadas (n=4401), 67% eran de sexo masculino, la edad media de 63 años, la duración de la diabetes de 16 años, HbA1c media de 8,3% y el 50% registraba enfermedad cardiovascular previa establecida. El FGe promedio fue de 56,2 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y la RAC de 972 mg/g. Al inicio casi el 60% de quienes participaron se encontraban recibiendo biguanidas, el 65% insulina y casi el 30% sulfonilureas.

El estudio tuvo una detención temprana debido a un análisis interino en julio 2018, con un seguimiento de 2,6 años. El desenlace primario fue significativamente menos frecuente en el grupo que recibió canagliflozina (43,2 y 61,2 por cada 1000 personas/año) con un HR 0,70 IC95% 0,59 a 0,8. Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo (detención temprana) y evidencia indirecta. Los efectos fueron incluso consistentes con la elevación al doble de los valores de creatinina (HR 0,60 IC95% 0,48 a 0,76). Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo (detención temprana) y evidencia indirecta. Los eventos adversos totales y serios fueron similares en el grupo que recibió canagliflozina y placebo (HR 0,87 IC95% 0,82 a 0,93 y HR 0,87 IC95% 0,79 a 0,97 respectivamente). No habría diferencias en el riesgo de amputaciones entre ambos

grupos (5,4% canagliflozina y 5,2% placebo). **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo (detención temprana) y evidencia indirecta (tiempo necesario para observar amputaciones).**

El EMPAREG fue un ECA multicéntrico, que aleatorizó a 7020 personas con DM2 con enfermedad cardiovascular establecida a recibir empagliflozina 10 o 25 mg o placebo con el objetivo principal de evaluar su efectividad respecto de la incidencia de eventos cardiovasculares [144]. Además, como desenlace secundario se analizó la progresión de la nefropatía diabética y fue publicado con posterioridad [145,146]. El 29% de los y las participantes tenían microalbuminuria (A2) y el 11% albuminuria mayor a 300 mg/24 hs (A3), con un FGe medio de 72 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Respecto de la medicación al inicio del estudio para controlar la glucemia, el 75% de quienes participaron recibían metformina, casi el 50% insulina y el 43% sulfonilureas. Luego de un seguimiento promedio de 3,1 años, el desenlace primario (muerte de causa cardiovascular, IAM no fatal y ACV no fatal) fue más frecuente en el grupo placebo que en el que recibió empagliflozina 282 de 2.333 comparado con 490 de 4.687 (HR 0,86 IC95% 0,74 a 0,99). Respecto de los desenlaces renales, el desenlace combinado de muerte de causa renal, duplicación de la creatinina y la progresión a macroalbuminuria fue menos frecuente en el grupo que recibió empagliflozina 525/4124 (12,7%) comparado con 388/2061 (18,8%), con un HR 0,61 IC95% 0,53 a 0,70. **Calidad de evidencia moderada por evidencia indirecta (solo el 40% presentaba ERC albuminúrica).** Respecto de los desenlaces individuales, la progresión a macroalbuminuria ocurrió en 459 personas de las 4091 que recibieron empagliflozina y en 330 de las 2033 que recibieron placebo, con un RR 0,69 IC95% 0,61 a 0,79. **Calidad de evidencia moderada por evidencia indirecta ya que el 60% no presentaba albuminuria.** La duplicación del valor de creatinina ocurrió en 70 personas de las 4645 del grupo empagliflozina comparado con 60 de las 2323 del grupo placebo, con un RR 0,58 IC95% 0,41 a 0,82. **Calidad de evidencia moderada por evidencia indirecta ya que el 60% no presentaba albuminuria.**

Respecto de la frecuencia de los eventos adversos, fueron similares en ambos grupos, con 2139 eventos en el grupo placebo (n=2333) y 4.230 en el grupo empagliflozina (n=4687) (RR 0,98 IC95% 0,97 a 1). Tampoco hubo diferencias en los eventos adversos serios, con 592/2333 eventos en la rama placebo y 1100/4687 en la rama empagliflozina (RR 0,92 IC95% 0,85 a 1,01). **Calidad de evidencia moderada por evidencia indirecta.**

Otro ECA fue el DECLARE-TIMI 58, que evaluó los efectos de la dapagliflozina en desenlaces cardiovasculares y renales en personas con DM2, alto riesgo cardiovascular y FGe mayor a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>[147]. Se incluyeron 17.160 personas, de las cuales el 40% tenían enfermedad cardiovascular establecida, con un FGe promedio de 85 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, el 70% eran normoalbuminúricos y tuvieron un seguimiento promedio de 4,2 años. Al inicio del estudio el 82% de los casos se encontraba en tratamiento con metformina, el 41% con insulina, el 42% con sulfonilureas, y el 17% con iDPP4. Respecto del desenlace combinado de disminución del 40% del FGe a < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, enfermedad renal crónica terminal o muerte de causa renal, se evidenció un beneficio a favor de la dapagliflozina con 127 eventos en quienes recibieron dapagliflozina (n=8582), comparado con 238 eventos en los que recibieron placebo (n=8578), con un HR 0,53 (IC95% 0,43 a 0,66), **calidad de evidencia moderada por evidencia indirecta**

**(ya que el 70% no presentaba albuminuria).** Respecto de los eventos adversos, no se evidenciaron diferencias entre los grupos en las tasas de amputación (123 eventos en rama dapagliflozina vs. 113 en rama placebo, HR 1,09 IC95% 0,84 a 1,40, moderada calidad de evidencia por evidencia indirecta), fractura (457 eventos en rama dapagliflozina vs. 440 en placebo, HR 1,04 IC95% 0,91 a 1,18, moderada calidad de evidencia por evidencia indirecta) ni depleción de volumen (213 en dapagliflozina vs. 207 en placebo, HR 1 IC95% 0,83 a 1,21. **Calidad de evidencia moderada por evidencia indirecta**). La cetoacidosis diabética fue más frecuente en quienes recibieron dapagliflozina (27 eventos vs. 12 HR 2,18 IC95% 1,1 a 4,30, baja calidad de evidencia por evidencia indirecta e imprecisión por bajo número de eventos). Las infecciones genitales que llevaron a la discontinuación del tratamiento fueron más frecuentes en la rama con dapagliflozina (76 eventos vs. 9 eventos, HR 8,36 IC95% 4,19 a 16,68). Hubo 6 casos de gangrena de Fournier, una en el grupo que recibió dapagliflozina y 5 en el grupo que recibió placebo.

El programa CANVAS incluyó datos de dos ECA (CANVAS y CANVAS-R) con 10.142 personas con DM2 con alto riesgo cardiovascular y un FGe mayor a 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Fueron aleatorizados a recibir canagliflozina 300 mg, canagliflozina 100 mg o placebo[148]. El 80% de los y las participantes se encontraba recibiendo tratamiento previo con IECA/ARAII. El desenlace primario fue un desenlace combinado de muerte de causa cardiovascular, IAM no fatal y ACV no fatal. Como desenlace secundario se evaluaron muerte por todas las causas, progresión de la albuminuria (aumento en un 30% de la albuminuria basal o aparición de microalbuminuria en normoalbuminúricos o macroalbuminuria en microalbuminúricos). Quienes participaron tenían una edad media de 63 años, el 36% eran mujeres con una duración media de la diabetes de 13,5 años, un FGe de 76 ml/min/1,73m<sup>2</sup> con una RAC de 12,3 mg/g. El 22,6% tenía microalbuminuria, 7,6% macroalbuminuria y 65,6% enfermedad cardiovascular establecida. Al inicio del estudio, el 77% se encontraban recibiendo metformina, el 50% insulina y el 43% sulfonilureas.

Respecto de los desenlaces renales, se evidenció que la progresión de la albuminuria ocurrió de manera menos frecuente en las personas que recibieron canagliflozina en comparación con las que recibieron placebo (89,4 vs. 128,7 con un evento cada 1.000 personas/año con un HR 0,73 IC95% 0,67 a 0,79), siendo los efectos más grandes en el CANVAS-R que en el CANVAS (HR 0,64 IC95% 0,57 a 0,73 y HR 0,80 IC95% 0,72 a 0,90 respectivamente).

La regresión a la normoalbuminuria fue más frecuente en quienes recibieron canagliflozina (293,4 vs. 187,5 con regresión por cada 1000 personas/año con un HR 1,70 IC95% 1,51 a 1,91). El desenlace compuesto de reducción sostenida del 40% del FGe, necesidad de terapia de reemplazo renal o muerte de causa renal fue menos frecuente en el grupo que recibió canagliflozina (5,5 vs. 9 cada 1000 personas/año con un HR 0,60 IC95% 0,47 a 0,77). Si bien los eventos adversos serios, analizados en conjunto, fueron similares en ambos grupos (104,3 vs. 120,0 con un evento por cada 1000 personas/año para canagliflozina y placebo respectivamente, con un HR 0,93 IC95% 0,87 a 1,00), hubo un mayor riesgo de amputación de dedos, pie o piernas con canagliflozina que con placebo (6,3 vs. 3,4 pacientes con amputación por cada 1000 personas/año, con un HR 1,97 IC95% 1,41 a 2,75).

Una RS-MA de Neuen se propuso determinar si era consistente el tamaño del efecto entre los diferentes ECA de iSGLT2 en personas con DM2 según los distintos niveles de función renal y albuminuria[149]. Se incluyeron 4 estudios, el EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58, el programa CANVAS (incluyendo el CANVAS y el CANVAS-R) y el CREDENCE. En total incluyeron 38.723 personas, y el tratamiento con iSGLT2 redujo el riesgo de enfermedad renal crónica terminal con un RR 0,65 (IC95% 0,53 a 0,81), con un número total de eventos de 335. **Calidad de evidencia moderada por evidencia indirecta.** También hubo un menor riesgo de insuficiencia renal aguda en el grupo que recibió iSGLT2 RR 0,75 (IC95% 0,66 a 0,85). **Calidad de evidencia moderada por evidencia indirecta.**

Respecto del efecto de los iSGLT2 en los distintos niveles de función renal y proteinuria, para el desenlace de pérdida sustancial de la función renal, enfermedad renal crónica terminal o muerte por causa renal, se evidenció que el beneficio con los iSGLT2 podría presentar una tendencia a ser menor cuanto menor fuera el FGe (aunque en todos los subgrupos se evidenció beneficio con superposición de los IC95%): FGe mayor a 90 ml/min RR 0,37 (IC95% 0,21 a 0,63), FGe 60 a 90 ml/min RR 0,60 (IC95% 0,48 a 0,74), FGe menor a 60 ml/min RR 0,55 (IC95% 0,39 a 0,76) y FGe menor a 45 ml/min RR 0,70 (IC95% 0,54 a 0,91). **Calidad de evidencia moderada por evidencia indirecta.**

Respecto del efecto de los iSGLT2 según los valores de proteinuria basales no se evidenció que hubiera diferencias entre los grupos (RAC menor a 30 mg/g RR 0,46 IC95% 0,33 a 0,63, RAC entre 30 y 300 mg/g RR 0,69 IC95% 0,47 a 1, RAC mayor a 300mg/g RR 0,52 IC95% 0,38 a 0,69). **Calidad de evidencia moderada por evidencia indirecta.**

Respecto del efecto sobre el FGe (13 ECA, n=9.984) no hubo diferencias entre grupos DME -0,26 ml/min/1,73m<sup>2</sup> IC95% -1,75 a 1,23. Se realizó un análisis de subgrupos según el valor de albuminuria basal, dividiéndolos en 4 grupos: normal o levemente elevada (hasta RAC 30 mg/g), normal a levemente/moderadamente elevada (RAC menor a 30 o entre 30 y 300 mg/g), moderadamente/severamente elevada (RAC entre 30 y 300 o mayor a 300 mg/g) o severamente elevada (RAC mayor a 300 mg/g).

En casos con albuminuria normal y levemente elevada, no hubo diferencias significativas entre los iSGLT2 y el control. En quienes presentaban albuminuria moderadamente elevada hubo una reducción significativa de la misma en los que recibieron iSGLT2 con una DME -40,78% (IC95% -63,21 a -18,34). También se observó esta diferencia en los grupos con albuminuria moderadamente/severamente elevada (DME -33,17% IC95% -47,84 a -18,51) y severamente elevada (DME -36,40% IC95% -51,53 a -21,26).

Un ECA publicado recientemente se propuso evaluar cuál era el efecto de la dapagliflozina en personas con ERC, con y sin DM2 [150]. Para ello se incluyeron personas adultas con FGe entre 25 y 75 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y RAC entre 200 y 5.000 mg/g. El 97% de las personas incluidas se encontraba recibiendo tratamiento previo con IECA/ARAI. Se aleatorizaron participantes a recibir dapagliflozina 10 mg o placebo, estratificados según la presencia de DM2 o no, y el valor de albuminuria (RAC mayor o menor de 1.000 mg/g). El desenlace primario fue un desenlace compuesto que incluye el declinamiento de al menos el 50% en el FGe, el desarrollo de ERC terminal (diálisis por al menos 28 días, transplante o FGe menor a 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), o muerte de causa renal o cardiovascular.

Respecto de los eventos adversos midieron eventos adversos serios, eventos adversos que requieren suspensión del tratamiento y eventos adversos especiales como por ejemplo síntomas de depleción de volumen, eventos renales, hipoglucemia mayor, fracturas óseas, amputaciones, síntomas sugestivos de gangrena de Fournier y cetoacidosis diabética.

Se incluyeron un total de 4049 personas entre febrero 2017 y octubre 2018, con una edad promedio de 61 años, el 67% eran de sexo masculino, con un FGe promedio de 43 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, y una RAC de 949 mg/g, siendo el 67% de los y las participantes diabéticos/as.

El estudio tuvo una detención temprana luego de 2,4 años de seguimiento por haber alcanzado 408 eventos con diferencias entre las ramas.

El desenlace primario fue más frecuente en el grupo que recibió placebo (197 casos en el grupo dapagliflozina y 312 casos en el grupo placebo; 9,2% vs. 14,5%) con un HR 0,61 IC95% 0,51 a 0,72. Sin embargo, la magnitud del efecto no fue igual para los diferentes componentes del desenlace combinado siendo más importante para la reducción de al menos el 50% del FGe (112 Vs 201 en el grupo dapagliflozina y en el de placebo respectivamente; HR 0,53 IC95% 0,42 a 0,67) **(calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo y evidencia indirecta)** que para el desarrollo de ERC terminal (109 vs 161 en el grupo dapagliflozina y en el de placebo respectivamente, HR 0,64 IC95% 0,5 a 0,82) (Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo y evidencia indirecta). Incluso dentro del desenlace ERC terminal el efecto fue diferente para sus diferentes componentes: FGe menor a 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, 84 vs. 120 en rama dapagliflozina y en rama placebo respectivamente, HR 0,67 (IC95% 0,51 a 0,88), requerimiento de diálisis por al menos 28 días, 60 vs 99 en rama dapagliflozina y en rama placebo, HR 0,66 (IC95% 0,48 a 0,90), y trasplante 3 vs 8 en rama dapagliflozina y en rama placebo; HR 0,38 (IC95% 0,10 a 1,41). **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo y evidencia indirecta para requerimiento de diálisis y muy baja para trasplante por riesgo de sesgo, imprecisión y evidencia indirecta.** Respecto del desenlace muerte de causa renal hubo dos eventos en la rama dapagliflozina y 6 en la rama placebo HR 0,33 (IC95% 0,07 a 1,65). **Calidad de evidencia muy baja por riesgo de sesgo, imprecisión y evidencia indirecta**, y muerte de causa cardiovascular hubo 65 eventos en la rama dapagliflozina y 80 en la rama placebo (HR 0,81 IC95% 0,58 a 1,12), **calidad de evidencia muy baja por riesgo de sesgo, imprecisión y evidencia indirecta.** La muerte por todas las causas fue menor en el grupo que recibió dapagliflozina que en el grupo placebo, con 101 muertes en el primero y 146 muertes en el segundo grupo (HR 0,69 IC95% 0,53 a 0,88), **calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo y evidencia indirecta.**

Respecto del análisis de subgrupos, en el grupo de personas con DM2 el efecto sobre el desenlace primario fue levemente menor que en las personas sin DM2 HR 0,64 (IC95% 0,52 a 0,79) para el grupo con DM2 comparado con HR 0,5 (IC95% 0,35 a 0,72) para las personas sin diabetes.

Respecto de los eventos adversos y eventos adversos serios no hubo diferencias entre los grupos. No hubo casos de cetoacidosis diabética en el grupo dapagliflozina y se registraron dos en el grupo placebo. Hubo un caso de gangrena de Fournier confirmado en la rama placebo y ninguno en el grupo que recibió dapagliflozina.

## DIAGNÓSTICO PRECOZ Y REDUCCIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA RETINOPATÍA

### PC11. En personas adultas con diabetes, ¿cuál es la eficacia del examen periódico del fondo de ojo?

#### Evaluación periódica del fondo de ojo

La retinopatía diabética es una de las complicaciones crónicas más temidas por las personas con diabetes por su mayor impacto en la calidad de vida. La RD ocasiona el 2,6% de los casos mundiales de ceguera, siendo en nuestro medio la segunda causa[9,10][151][152]. Se estima que el 35% de las personas con diabetes presenta algún grado de RD y el 12% RD que amenaza la visión[2].

Sin embargo, según datos de la ENFR 2018, a menos de la mitad de las personas que reportaron tener diabetes o glucemia elevada le realizaron un fondo de ojo en el último año [3]. El examen periódico del fondo de ojo permite detectar la RD en forma precoz y existen tratamientos efectivos para enlentecer su evolución y prevenir la ceguera. En este sentido, un estudio realizado en el año 1971, mostró un fuerte efecto beneficioso del tratamiento de la fotocoagulación en la retinopatía diabética[153,154]. En el mismo a cada persona se le asignaba un ojo al azar a fotocoagulación y a seguimiento sin fotocoagulación. Comparando el grupo no tratado y tratado, la tasa de eventos acumulativos fue de 3,6% contra 2,3%, 14% contra 6,2% y 21% contra 9% a los 12, 24 y 36 meses respectivamente. Las GPC Canadá, NICE y SIGN recomiendan el examen periódico del fondo de ojo [24][155][129].

**Conclusiones:** La detección de RD es uno de los resultados clínicos más valorados por las personas con diabetes y las consecuencias de esta complicación, la ceguera, uno de los desenlaces adversos más temidos. A su vez el fondo de ojo es un procedimiento sencillo, de bajo riesgo y existen tratamientos que, aplicados precozmente, permiten enlentecer la evolución de la RD; por lo que se concluye recomendar fuertemente a favor del examen periódico del fondo de ojo a todas las personas con diabetes: **RECOMENDACIÓN PRIMORDIAL (motherhood statement)**.

Nº	Intervención	Población	Desenlace	Fuerza	Sentido	Certeza
<b>Deteccion de retinopatía diabética</b>						
23	Fondo de ojo (FO)	Personas con diabetes	Detectar retinopatía diabética Reducir la incidencia de ceguera por diabetes	Fuerte	A favor	Motherhood statement



### **PC11.a. En personas adultas con diabetes, ¿cuál es la sensibilidad y especificidad de los métodos para fondo de ojo?**

**POBLACIÓN:** personas con diabetes.

**INTERVENCIÓN:** métodos de fondo de ojo: oftalmoscopia directa, biomicroscopía con lámpara de hendidura y retinografía (cámara retinal), retinografía de campo amplio y oftalmoscopia con teléfonos inteligentes.

**COMPARADOR:** no intervención, oftalmoscopia directa, métodos entre sí.

**RESULTADO:** S y E de los métodos de FO, diagnóstico/progresión de retinopatía diabética.

#### **Resumen de hallazgos** (tablas SoF 34 a 40)

La retinografía probablemente presente una sensibilidad del 92% (IC95% 90 a 94%) y una especificidad 94% (IC95% 93 a 96%). A su vez, la biomicroscopía indirecta con lámpara de hendidura probablemente presente una sensibilidad de 76% (IC95% 70% a 81%) y especificidad del 95% (IC95% 95% a 96%). La retinografía de campo ultra amplio, una sensibilidad para la detección de RD del 83,6% (IC95% 75,1 a 92,1) y una especificidad del 89,5% (IC95% 85,8 a 93,2). En cambio, la oftalmoscopia directa, una sensibilidad del 52% y una especificidad del 84%. Por último, la técnica de oftalmoscopia con teléfonos inteligentes probablemente presente una sensibilidad del 87% (IC95% 74% a 94%) y especificidad del 94% (IC95% 81 a 98). **Calidad global de la evidencia: moderada.**

**Balance entre beneficios y riesgos:** el panel consideró que la retinografía y la biomicroscopia con lámpara de hendidura, son los métodos tradicionalmente preferidos por su sensibilidad y especificidad para la detección de RD presentando un balance favorable entre los beneficios y los riesgos, y que estudios recientes muestran que el uso de teléfonos inteligentes sumado a la estrategia de telemedicina para la interpretación de las imágenes por especialistas en oftalmología, puede ser una estrategia a implementar para el diagnóstico de retinopatía diabética. Por el contrario, destacó que la oftalmoscopia directa por sí sola no alcanza en un programa de detección, ya que el método no cumple los objetivos de sensibilidad y especificidad recomendados. Un integrante del panel agregó que la oftalmoscopia directa, además de su baja eficacia, conlleva riesgos para el/la profesional y la persona que recibe atención en contexto de pandemia como la del SARS-CoV-2. Otro integrante mencionó que personas con DM1 que debuten en la pubertad se beneficiarían iniciando el rastreo antes de los 5 años.

**Aceptabilidad:** el 100% acordó que la mayoría de las personas informadas aceptaría la intervención por ser una prueba sencilla, de bajo riesgo e indolora con la que están familiarizadas y ser la retinopatía diabética una complicación grave conocida por la mayoría de ellas; aunque ante barreras de acceso, algunas la podrían rechazar.

**Costos:** en relación a los costos el panel consideró que los beneficios de la intervención justifican el uso de recursos que demanda su implementación, aunque los distintos métodos presentan una disponibilidad variable en distintos contextos.

**Conclusiones del panel:** el panel consideró que la retinografía, la biomicroscopia indirecta con lámpara de hendidura y la oftalmoscopia con teléfonos inteligentes son los métodos con mayor sensibilidad y especificidad para la detección temprana de la RD

presentando un balance favorable entre los beneficios y los riesgos, la mayoría de las personas querría recibir la intervención y aunque la disponibilidad de los distintos métodos es variable, los beneficios de su implementación justifican el uso de recursos. El panel alcanzó consenso en recomendar condicionalmente a favor de realizar fondo de ojo con retinografía, biomicroscopía indirecta con lámpara de hendidura (con pupila dilatada por especialista en oftalmología) u oftalmoscopia con teléfonos inteligentes como métodos para detección temprana de retinopatía diabética.

### **PC11.b. ¿Cuál es la periodicidad del tamizaje de retinopatía diabética?**

#### **Resumen de hallazgos** (tablas SoF 41)

En personas con DM1 de 11 y más años de edad la incidencia de retinopatía aumentaría significativamente después de 2 años (OR 1,39; IC95% 1,15 a 1,72) y en menores de 11 años no aumentaría hasta pasados 5 a 6 años (OR 4,23; IC95% 1,42 a 12,63). En las personas con diabetes tipo 2, la retinopatía puede estar presente en un 21% a un 39% poco después del diagnóstico clínico, aunque solamente un 3% presentan un estadio que amenaza la visión. En personas con DM2, el intervalo de detección medio para una probabilidad del 95% de permanecer libre de retinopatía diabética que amenace la vista para cada grado de retinopatía inicial fue: sin retinopatía, 5,4 años (IC95%: 4,7–6,3); retinopatía incipiente, 1,0 año (0,7–a 1,3); y retinopatía leve, 0,3 años (0,2–0,5). El intervalo de detección medio para una probabilidad del 95% de permanecer libre de cualquier retinopatía sin tener una retinopatía basal fue de 0,9 años (0,8-1,1).

**Calidad global de la evidencia: alta.**

**Balance entre beneficios y riesgos:** el panel consideró que la DM2 se diagnóstica cuando lleva varios años de evolución de la enfermedad y la RD está presente en un porcentaje considerable, en cambio en la DM1 la RD es infrecuente durante los primeros años de evolución de la enfermedad, por lo tanto, realizar el fondo de ojo desde el diagnóstico en DM2 y a partir de los cinco años del diagnóstico en DM1 presentaría un balance positivo entre los beneficios y los riesgos. Sin embargo, destacó que las personas con DM1 que debuten en la pubertad se beneficiarían iniciando el rastreo antes de los 5 años. En relación a la periodicidad consideró que las personas con presencia de RD y aquellas con más años de evolución de la enfermedad se beneficiarían con controles más frecuentes que los de reciente diagnóstico o con ausencia de RD.

**Aceptabilidad:** en relación a las preferencias consideró que la mayor parte de las personas informadas aceptarían la intervención.

**Costos:** el panel señaló que los beneficios de la detección oportuna justifican el uso de recursos que implica periodicidad de las pruebas ya que existen tratamientos que permiten enlentecer su progresión.

**Conclusiones del panel:** en base a lo expuesto, el panel alcanzó consenso en recomendar condicional a favor de realizar el fondo de ojo desde el diagnóstico en DM2 y a partir de los 5 años del diagnóstico en DM1.

Nº	Intervención	Población	Desenlace	Fuerza	Sentido	Certeza
<b>Detección de retinopatía diabética</b>						
24	Fondo de ojo con retinografía, biomicroscopía indirecta con lámpara de hendidura u oftalmoscopia con teléfonos inteligentes	Personas con diabetes	Detección temprana de retinopatía diabética	Condicional	A favor	Moderada
	FO desde el diagnóstico	DM2				
	FO a partir de los 5 años del diagnóstico	DM1				

### Resumen completo de evidencia: examen del fondo de ojo, métodos diagnósticos y periodicidad

**El acento está puesto en las lesiones potencialmente graves que requieren seguimiento o tratamiento por oftalmología.**

Las GPC Canadá, NICE y SIGN tienen en cuenta las diferencias en incidencia y prevalencia de RD observada en DM1 y DM2. Recomiendan examen oftalmológico al momento del diagnóstico en DM2 y desde los 5 años del diagnóstico en DM1 o a partir de los 12 años de edad, según lo que se cumpla primero[24][155][129]. En general las frecuencias serían anuales en DM1 y cada 1 a 2 años en DM2 sin presencia de RD o bien con RD mínima (o incluso cada 3 años si la evolución de la diabetes es menor a 10 años, bien controlados según meta de HbA1c y sin RD aparente)[24][155][129]. En el caso de presentar retinopatía o más de 10 años de evolución de la diabetes, señalan intervalo anual o menor (siempre por oftalmólogo). También prestar especial atención a aquellos con DM2 de aparición temprana, ejemplo entre los 30 y 40 años, debido a su mayor expectativa de vida.

Canadá, NICE y SIGN señalan que se realiza un test diagnóstico por especialista en la visión y con pupila dilatada [24][155][129]. Canadá también acepta que sea sin dilatación pupilar en caso de usarse retinógrafos de alta resolución de campo ultra amplio (UWF)[24].

Respecto a los métodos, SIGN establece que las modalidades de cribado deben tener como objetivo detectar enfermedades retinianas potencialmente graves con una sensibilidad  $\geq 80\%$  y especificidad  $\geq 95\%$ [129]. Las GPC coinciden que la oftalmoscopia directa es de baja sensibilidad y especificidad (y que debe ser aplicada sólo cuando sea una oportunidad perdida no hacerlo), y se considera método de referencia a la retinografía de 7 campos[24][156].

Canadá señala la alta S y E para la retinografía asociada a telemedicina y recomienda realizar las pruebas con pupila dilatada: retinografía interpretada por un profesional capacitado/da (preferentemente de 7 campos estándar o campo ultra amplio) combinadas con sistemas de telemedicina para interpretación de imágenes a distancia u oftalmoscopia con pupila dilatada[24]. Agrega que el retinógrafo de campo ultra amplio usado por profesionales certificados permite evaluar con precisión las imágenes para detectar la presencia de RD o RD que requiriera derivación para atención oftálmica inmediata, con una sensibilidad y un VPN cercano a 1,0 así como la detección de lesiones periféricas. NICE recomienda retinografía con pupila dilatada por personal

entrenado[155]. SIGN recomienda utilizar retinografía de 7 campos estándar o biomicroscopía con lámpara de hendidura realizadas por especialistas en oftalmología con experiencia adecuada (ambas con pupilas dilatadas)[129]. Ante imágenes no clasificables por retinografía realizar biomicroscopía indirecta con lámpara de hendidura y oftalmoscopia binocular indirecta, siempre que sea posible.

### **RS-MA y estudios individuales**

**NOTA METODOLÓGICA PARA DIAGNÓSTICO Y PARA FACTORES PRONÓSTICO: los cuerpos de evidencia que estiman diagnóstico o bien para riesgo futuro de eventos (es decir, pronóstico) en poblaciones ampliamente definidas, se basan en estudios observacionales (incluyendo brazos únicos de ensayos controlados aleatorios) y comienzan como evidencia de alta calidad en la valoración GRADE[37].**

### **Oftalmoscopia directa**

**La sensibilidad de la oftalmoscopia midriática (generalmente directa) realizada por enfermeras/os o médicos/as no oftalmólogos, muy probablemente sea baja.** En el año 2000 Hutchinson y col. publicaron una RS para determinar qué pruebas de detección y control de la retinopatía diabética son más eficaces y en qué circunstancias[157]. Se incluyeron 22 estudios para DM1 y DM2, de los cuales ninguno fue un ECA. Consideraron como aceptable una sensibilidad de al menos un 80% y especificidad de al menos 95% (valores propuestos por *British Diabetic Association*) para determinar la efectividad. De los estudios encontrados, hubo una gran variabilidad con respecto a los eventos buscados (diferentes estadios de retinopatía, alguna retinopatía, maculopatía, etc.). La amplia variedad de estándares de referencia dificultó su comparación no pudiendo metaanalizar. Las conclusiones, se basan más en una tendencia general de los resultados, que en la calidad individual de los estudios (bajo número de participantes y potencial sesgo de selección). Más allá de los problemas metodológicos, se observa una mejor sensibilidad (mayor al 80%) para la retinografía midriática (respecto a la oftalmoscopia), sin evidencia clara sobre quién debería hacer el screening para mejorar la sensibilidad mayor al 80%.

Los autores concluyen que la oftalmoscopia directa como método de screening o monitoreo tiene aún un lugar en la práctica clínica y un limitado lugar en los programas de screening pudiendo utilizarse de manera eventual para evitar la oportunidad perdida o como complemento de la retinografía cuando las imágenes fueran no graduables (no clasificables). Los diferentes estudios mostraron que puede haber un buen resultado en manos entrenadas, pero no alcanzaría la sensibilidad de la retinografía midriática.

**Calidad de evidencia moderada (inconsistencia seria).**

**La oftalmoscopia directa realizada por médicos/as de cabecera muy probablemente presente una sensibilidad baja comparado con la realizada por especialista en oftalmología** Reenders y col. realizaron un estudio de corte transversal para evaluar el desempeño de médicos y médicas de cabecera comparado con especialistas en oftalmología para la detección de retinopatía diabética utilizando oftalmoscopia directa dilatada[158]. Se analizaron 252 personas con diabetes. Los especialistas en oftalmología encontraron 23 casos de retinopatía, de los cuales un paciente fue derivado

de inmediato para fotocoagulación. Los médicos/as de cabecera diagnosticaron 12 y omitieron 11 de estos 23 casos (falsos negativos): dando una sensibilidad del 52%. En 37 (falsos positivos) de los 229 casos negativos, informaron presencia de retinopatía: especificidad del 84%. **Calidad de evidencia moderada (imprecisión por no alcanzar TOI).**

**La oftalmoscopia directa muy probablemente presente S y E muy bajas comparado con retinografía para RD que no amenaza la visión (mejoraría un poco para RD que amenaza la visión).** En 2014, Ahsan publicó un estudio de corte transversal que se realizó en el Instituto Baqai de Diabetología y Endocrinología (BIDE), con el objetivo de estimar la precisión diagnóstica de la oftalmoscopia directa para la detección de RD utilizando retinografía como estándar de referencia[159]. Se incluyeron personas con DM2 mayores de 30 años de edad sin problemas oculares como cataratas, glaucoma y opacidades corneales. Se excluyeron personas con DM1 y gestacional. Media de edad 49 años, 60% mujeres, y duración media de la diabetes 9 años. De los 728 ojos que fueron examinados:

- Para la detección de cualquier retinopatía, la S=55,67% (IC95% 50,58 a 60,78) y E=71,27% (IC95% 66,63 a 75,91); con un VPP de 39,76% (IC95% 34,75 a 44,77) y un VPN de 82,51% (IC95% 78,62 a 86,4).
- Para la detección de retinopatía que no amenaza la visión, la S=37,63% (IC95% 32,67 a 42,59) y E=76,78% (IC95% 72,45 a 81,11), con un VPP del 37,63% (IC95% 32,67 a 42,59) y un VPN del 86,89% (IC95% 83,51 a 90).
- Para la detección de retinopatía que amenaza la visión la sensibilidad y la especificidad fueron del 68,25% (IC95% 63,48 a 73,02) y del 90,0% (IC95% 86,93 a 93,07) respectivamente; con un VPP del 52,43% (IC95% 47,31 a 57,55) y un VPN del 94,16% (IC95% 91,76 a 96,56).

**Calidad de evidencia moderada (imprecisión por no alcanzar TOI).**

**La oftalmoscopia directa realizada por médicos y médicas de cabecera muy probablemente presente baja sensibilidad y especificidad comparado con FO con otros métodos realizados por especialistas en oftalmología.** En 1992, Singer y col. realizaron una revisión bibliográfica con el propósito de determinar la población objetivo, los métodos y el momento adecuados para el cribado de la retinopatía diabética[160]. Se observó que el examen oftalmoscópico directo dilatado perdía al menos un 20% de los casos avanzados de retinopatía. En los exámenes no dilatados, aún más casos fueron falsos negativos, particularmente cuando los exámenes estaban hechos por personal médico general. Entre los estudios se encuentran Sussman y col. (ya tomado por RS de Hutchinson y col. 2000,) n=21/7 con RD proliferativa, comparó oftalmoscopia directa por médicos/as internistas e indirecta realizada por especialistas en oftalmología, en ambos casos con pupila dilatada. Se utilizó como referencia el retinógrafo de 7 campos. La oftalmoscopia directa por internistas presentó S=49% y E=84% para detectar retinopatía proliferativa y para el grupo de especialistas, S=96% y E=93%. Otro de los estudios es el de Kleinstein y col. (n=25 pacientes, 1 con edema, 1 preproliferativo y 1 proliferativo) que compararon oftalmoscopia directa y/o indirecta dilatada, realizadas por "optometristas". Se utilizó como referencia la fotografía de fondo color estereoscópica. La S=74% y E=84% para detección de cualquier retinopatía. **Calidad de evidencia moderada (imprecisión por no alcanzar criterio de TOI).**

## **Biomicroscopía indirecta con lámpara de hendidura**

**La biomicroscopía indirecta con lámpara de hendidura realizada por un optometrista muy probablemente presente una S y E más baja comparado con retinografía por especialista en oftalmología.** Somdutt Prasad y col. publicaron en 2001 un estudio prospectivo para evaluar la eficacia de optometristas con acreditación para el rastreo de RD mediante biomicroscopía indirecta con lámpara de hendidura a través de pupilas dilatadas [161]. Todas las pruebas positivas y el 10% de las negativas fueron reexaminadas por un especialista en oftalmología. Se calcularon la sensibilidad, la especificidad, las razones de probabilidad y las tasas de falla técnica. Resultados: Los y las optometristas examinaron a 4904 personas con diabetes en 18 meses. En 4438 (90,5% de 4904) se informó ausencia de retinopatía. De ellos, 429 (9,67%) fueron reexaminados. Hubo desacuerdo en la clasificación en 13 casos, de los cuales 5 (1,16% de 429) tenían retinopatía que amenaza la visión; esto se extrapola a 52 casos si se hubieran examinado todas las 4438 pruebas negativas. De los 371 informes con presencia de retinopatía, 112 (30,18%) fueron falsos positivos. La sensibilidad para la identificación de retinopatía que amenaza la visión fue del S=76% (IC95% 70% a 81%) y la E=95% (IC95% 95% a 96%). El likelihood ratio de una prueba positiva que indica RD que amenaza la visión fue de 16,54 (IC95% 14,17 a 19,23) y la de una prueba negativa 0,25 (IC95% 0,20 a 0,32). La tasa de fallos técnicos fue del 0,2%. **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo de selección (solo el 10% eran reexaminados por especialistas en oftalmología).**

## **Fotografía de retina de 1 campo sin dilatación**

La fotografía de retina de 1 campo sin dilatación presentaría menor S y E que la retinografía de 7 campos o que la biomicroscopía indirecta con lámpara de hendidura. En 2019, Hu y col. realizaron una RS-MA con el objetivo de determinar la sensibilidad y especificidad de la fotografía de FO de 1 campo sin dilatación para el rastreo de RD en comparación con diferentes estándares de referencia (retinografía de 7 campos y biomicroscopía indirecta con lámpara de hendidura)[162]. Se incluyeron 10 estudios prospectivos (n=1764), de los cuales 7 utilizaron como comparador retinografía de 7 campos y 3 utilizaron lámpara de hendidura. El centro de enfoque varió en diferentes estudios, incluido el disco óptico, la mácula, y otros. La definición de RD utilizada en los estudios seleccionados no incluyó el edema macular diabético. La sensibilidad y especificidad agrupadas fueron del 68% (IC95% 59 a 76) y del 94% (IC95% 0,89 a 0,97), respectivamente.

El análisis de subgrupos se realizó según el comparador (método diagnóstico de referencia). En comparación con la retinografía de 7 campos estándar, la retinografía de 1 campo sin dilatación tuvo S=73% (IC95% 0,66 a 0,81) y E=0,91 (IC95% 0,85 a 0,97). En comparación con la biomicroscopía indirecta con lámpara de hendidura, la retinografía de 1 campo sin dilatación tuvo S=54% (IC95% 0,39 a 0,70) y E=98% (IC95% 0,95 a 1,00), respectivamente.

**Calidad de evidencia moderada (imprecisión por no alcanzar TOI).**

## Imágenes digitales de retina de 1, 2 o más campos

En 2018, Piyasena y col. publicaron una RS-MA (26 estudios) con el objetivo de evaluar la utilidad de las imágenes digitales como método de rastreo de RD con o sin dilatación de la pupila, si el número de campos capturados influyen en la precisión diagnóstica y qué tan bien los diferentes profesionales de la salud, especialistas en oftalmología o no, realizan la clasificación de RD en comparación con la retinografía de 7 campos o biomicroscopía indirecta midriática con lámpara de hendidura por especialistas en oftalmología en diferentes ámbitos clínicos[163].

Se incluyeron estudios de diseños transversales que tenían como objetivo evaluar la precisión del cribado de la RD utilizando imágenes digitales como prueba índice en personas con diabetes. La interpretación de imágenes de 7 campos del Estudio de Retinopatía Diabética de Tratamiento Temprano (ETDRS), se utilizó como el estándar de referencia y la biomicroscopía indirecta midriática con lámpara de hendidura realizada por un oftalmólogo/retinólogo como el estándar de referencia clínica cuando no se realizó el estándar de 7 campos. El ámbito considerado para esta revisión fueron las clínicas/programas institucionales de tamizaje de retinopatía diabética que utilizaron imágenes digitales.

Se realizó un metanálisis (21 estudios) según pupila (midriática y no midriática) y el número de campos retinianos (un campo, dos campos, más de dos campos) y un metaanálisis de subgrupos para personal no oftalmológico. Utilizando como comparador la retinografía de 7 campos, se observó la mayor sensibilidad en la estrategia midriática de más de dos campos (S=91% IC95% 88 a 94). La mayor especificidad se observó con el método de más de dos campos (E=93% IC95% 90 a 96) no viéndose afectada por la midriasis. En general, no hubo diferencia en la sensibilidad entre los métodos midriáticos y no midriáticos (86% IC95% 85 a 87) después de la exclusión de imágenes no clasificables. La precisión diagnóstica más alta S=90% (IC95% 88 a 91); E=95% (IC95% 94 a 96) se observó cuando el cribado se realizó en clínicas del segundo o tercer nivel de atención. **Calidad de evidencia alta.**

**La retinografía de 2 o más campos probablemente presente buen rendimiento diagnóstico para detectar retinopatía diabética (con S y E similar con o sin pupila dilatada). Sin embargo, la dilatación pupilar reduce la proporción de imágenes no clasificables. Calidad de evidencia moderada (imprecisión por no alcanzar TOI).**

### No midriáticas

Entre los 21 estudios incluidos en el metanálisis, 18 utilizaron las siguientes estrategias de imagen no midriáticas: un campo (8/18, 44,4%), dos campos (4/18, 22,2%) y más de dos campos (6/18, 22,2%). La sensibilidad combinada de detección de cualquier nivel de RD utilizando imágenes digitales no midriáticas fue del 86% (IC95% 85 a 87). La estrategia con dos campos dio la estimación más alta de S=91% (IC95% 90 a 93). Las estrategias de un campo tuvieron una S=78% (IC95% 76 a 80) y la de más de dos campos una S=88% (IC95% 86 a 91). La proporción media de imágenes no clasificables en métodos no midriáticos fue del 18,4% (IC95% 13,6 a 23,3%). La estimación agrupada de la especificidad de detección de cualquier nivel de retinopatía diabética

utilizando imágenes digitales no midriáticas fue más alta en las estrategias de dos campos E=94% (IC95% 93 a 95) y más de dos campos E=94% (IC95% 93 a 96%). La estrategia de un campo dio valores de especificidad agrupados E=91% (IC95% 90 a 92).

### Midriáticas

La mayor sensibilidad combinada de detección de cualquier nivel de retinopatía diabética utilizando diferentes estrategias de campo de imágenes digitales midriáticas, fue para la estrategia de más de 2 campos (92% IC95% 90 a 94%). La sensibilidad de la estrategia de 1 campo fue S=80% (IC95% 77 a 82%) y fue del 85% (IC95% 84 a 87%) para la estrategia de 2 campos. La proporción media de imágenes no clasificables para el método midriático fue del 6,2% (IC95% 1,7 a 10,8%). La estimación agrupada de la especificidad en la detección de cualquier nivel de RD, usando imágenes digitales midriáticas fue: en la estrategia de más de 2 campos con un 94% (IC95% 93 a 96%) la de 1 campo, 93% (IC95% 92 a 94%) y en la de 2 campos 82% (IC95% 81 a 83%).

### Retinografía de campo ultra amplio

**La retinografía de campo ultra amplio muy probablemente presente un buen rendimiento diagnóstico de RD.** En el 2010 Wilson y col. [164] incluyeron en un estudio 380 personas, de las cuales, 219 (57,6%) no tenían retinopatía, 75 (19,7%) tenían retinopatía incipiente sin maculopatía (R1/R2), 8 (2,1%) tenían maculopatía observable (M1) y 78 (20,5%) tenían retinopatía o maculopatía (R3/R4 o M2). El número de imágenes no clasificables con retinógrafo de campo ultra amplio sin dilatar fue mayor que el obtenido con la fotografía de retina dilatada de 2 campos (10,8 vs. 5,8%, p=0,005) y con la fotografía de retina dilatada de 1 campo (10,8 vs. 6,3%, p=0,02). La sensibilidad para la detección de RD fue del 83,6% (IC95% 75,1 a 92,1). La especificidad fue del 89,5% (IC95% 85,8 a 93,2). Esto no fue significativamente diferente a la fotografía de retina de 1 o 2 campos. **Calidad de evidencia moderada (imprecisión por no alcanzar TOI).**

### Uso de teléfonos inteligentes para detectar RD: RS-MA

La oftalmoscopia con teléfono inteligente se trata de dispositivos (oftalmoscopio, lente de oftalmoscopia indirecta) que utilizan un teléfono inteligente para obtener imágenes digitales de la retina.

**El uso de teléfonos inteligentes para el cribado de RD probablemente presente buena S y E global para diagnóstico de la RD.** Tan y col. realizaron una RS-MA para evaluar la precisión diagnóstica de varios oftalmoscopios de teléfonos inteligentes para detectar RD en DM1 o DM2 [165]. Los criterios de inclusión fueron: (1) oftalmoscopia con teléfono inteligente; (2) cámara incorporada de un teléfono inteligente para obtener imágenes de la retina, incluido el uso de cualquier accesorio instalado externamente en el teléfono inteligente; (3) oftalmoscopia de teléfonos inteligentes comparado con cualquier estándar de referencia aceptable y comúnmente empleado, como retinografía, oftalmoscopia indirecta, biomicroscopía indirecta con lámpara de hendidura o retinofluoresceinografía; (4) cualquier tipo de profesional de la salud para adquirir las imágenes de teléfonos inteligentes.



Las técnicas de oftalmoscopia de teléfonos inteligentes elegibles fueron:

- **Oftalmoscopia directa:** un adaptador se conecta externamente a la cámara de un teléfono inteligente. Estos adaptadores suelen contener polarizadores que reducen los artefactos de los reflejos corneales. La disposición de polarizadores, divisores de haz y lentes produce un patrón de iluminación anular.
- **Oftalmoscopia indirecta:** este diseño monocular más simple implica una sola lente (por ejemplo, condensador de 20 Dioptrías) colocada entre la cámara del teléfono inteligente y el ojo. Puede montarse en el teléfono con un adaptador o mantenerse en posición manualmente.

En total, se incluyeron 9 ECA (n=1430). La mayoría de los estudios fueron de alta calidad. Todos los estudios informaron técnicas de fundoscopia con teléfonos inteligentes que incluyeron imágenes midriáticas, en color y no estereoscópicas. Siete estudios utilizaron oftalmoscopia directa, mientras que dos estudios utilizaron oftalmoscopia indirecta. Los comparadores fueron mayoritariamente biomicroscopía indirecta con lámpara de hendidura y retinografía de 7 campos estándar.

- Toda RD: S=87% (IC95% 74% a 94%) y E=94% (IC95% 81 a 98);
- RD no proliferativa (RDNP) leve: S=39% (IC95% 10 a 79) y E=95% (IC95% 91 a 98);
- RDNP moderada: S=71% (IC95% 57 a 81) y E=95% (IC95% 88 a 98);
- RDNP grave: S=80% (IC95% 49 a 94) y E=97% (IC95% 88% a 99);
- RD proliferativa (RDP): S=92% (IC95% 79 a 97) y E=99% (IC95% 96 a 99);
- Edema macular diabético: S=79% (IC95% 63 a 89) y E=93% (IC95% 82 a 97);
- RD que requiere derivación (definida como RDNP moderada o grave o edema macular diabético): S=91% (IC95% 86 a 94) y E=89% (IC95% 56 a 98).

El área bajo la curva osciló entre 0,879 y 0,979.

**Calidad de evidencia moderada (imprecisión por no alcanzar TOI).**

## Incidencia de RD

**La incidencia de RD muy probablemente se relacione con los años de evolución de la diabetes y con el uso de insulina.**

El Estudio Epidemiológico de Retinopatía Diabética de Wisconsin fue un estudio de cohorte, base de varios reportes en el tiempo. Los objetivos fueron: (1) describir la incidencia y progresión de la RD y las lesiones que la componen, y determinar la incidencia de discapacidad visual en una gran cohorte poblacional; y (2) determinar las relaciones entre la incidencia y la progresión de la RD y los factores de riesgo en esta cohorte.

Se publicaron dos estudios: uno de personas diagnosticadas de diabetes antes de los 30 años (n=932), y otro, de personas diagnosticadas a los 30 o más años (n=1030) [166][167].

Las personas diagnosticadas antes de los 30 años tenían una media de edad al ingreso de 28 años (DE 12,4), la media de edad al diagnóstico fue de 14 años (DE 7,5) y la HbA1c 12,5% (DE 2,6).

Se realizó un examen con lámpara de hendidura para determinar la profundidad de la cámara y la presencia de neovascularización del iris; dilatando las pupilas; se tomaron

fotografías de fondo de ojo en color estereoscópicas de 7 campos estándar y una foto de reflejo rojo no estereoscópico (lente) de cada ojo.

**En personas diagnosticadas antes de los 30 años de edad:** de las 932 personas sobrevivientes que habían participado en el examen inicial, el 95,6% fueron reexaminadas a los cuatro años[166]. De las 271 personas sin retinopatía en el examen inicial 160 personas (59,0%) tenían retinopatía en el examen a los cuatro años.

No se encontró ninguna persona menor de 13 años en el examen inicial que tuviera retinopatía proliferativa en el examen de seguimiento. Se encontraron tasas crecientes de incidencia de retinopatía proliferativa a medida que aumentaba la edad, en personas de 14 a 30 años de edad. El aumento parece estabilizarse después de los 30 años.

Respecto a la progresión de la retinopatía según años de evolución de la enfermedad, la incidencia aumenta con el aumento de la duración de la diabetes, con tasas más altas en personas con menos de 15 años de evolución de la diabetes en la evaluación inicial, con tasas más bajas de progresión a partir de los 15 años de evolución. La incidencia de RD proliferativa aumentó con el aumento de la duración de la diabetes hasta los 13 a 14 años desde el diagnóstico; a partir de entonces, las incidencias variaron entre el 14,3% y el 16,7%. Solo 1 persona con cuatro o menos años de evolución de la diabetes en la evaluación inicial, presentó RD proliferativa a los cuatro años.

Hubo una tendencia significativa de progresión a retinopatía proliferativa a mayor gravedad de la retinopatía en el examen basal. El riesgo a cuatro años de desarrollar retinopatía proliferativa fue del 42,4% (IC95% 29,8 a 55,0) en personas con retinopatía no proliferativa moderada en ambos ojos en el examen inicial.

**En personas diagnosticadas a partir de los 30 años de edad**[167]: de las 1030 personas sobrevivientes que hicieron el examen inicial, el 95,8% fueron reexaminadas cuatro años después. Se analizaron dos grupos según utilizaran o no insulina.

	Uso insulina (n=485)	No uso insulina (n=502)
<b>Edad</b>	63,1 (DE 11,1)	66 (DE 10,8)
<b>Edad al diagnóstico</b>	48,7 (DE 11,5)	57,9 (DE 11,2)
<b>Hb1Ac %</b>	11,8 (2,2)	10,2 (2,3)
<b>Sin retinopatía</b>	32,4% (157)	64,1% (322)

Hubo 157 personas que recibían insulina sin retinopatía (nivel 10/10) en el examen inicial que participaron en el examen de seguimiento de cuatro años y que estaban en riesgo de desarrollar retinopatía. De éstas, 73 personas (47,4%) tenían RD en el examen de seguimiento a los cuatro años.

Se encontró que las tasas de incidencia, progresión y evolución a retinopatía proliferativa eran más bajas en personas que no usaban insulina en el examen inicial. La incidencia a cuatro años de cualquier retinopatía en este grupo fue del 34,4% (110/322; IC95% 29,2 a 39,6).

Para quienes utilizan insulina, la incidencia de cualquier retinopatía y de progresión de la retinopatía tenía una tendencia a disminuir con la edad. La frecuencia de la mejoría tendió a aumentar con la edad. Para aquellos que no usan insulina, la tasa de progresión a la retinopatía proliferativa disminuyó con la edad. Entre quienes utilizan insulina, hubo un aumento en la tasa de retinopatía en aquellos que habían tenido de cinco a nueve años de diabetes en el examen inicial. **Calidad de evidencia moderada (imprecisión por no alcanzar TOI).**

**La frecuencia media de tamizaje de cualquier retinopatía (sin tener una retinopatía basal o incipiente) fue anual y más frecuentemente ante retinopatía al menos leve.**

El *Liverpool Diabetic Eye Study* es un estudio de cohorte publicado en 2003, que evaluó la incidencia y las tasas de progresión de la RD en DM2 inscritos en el programa de tamizaje y calculó los intervalos de detección por grado de retinopatía (excluyó a los que estaban bajo atención continua de un oftalmólogo)[168].

Las pruebas eran con 3 fotografías con dilatación midriática (35°, 45° y 50°) no estereoscópicas. Las personas que tenían RD que amenazaba la vista, fotografías no graduables, sospecha de glaucoma o una enfermedad ocular clínicamente importante no relacionada con la diabetes fueron derivadas a una biomicroscopía indirecta con lámpara de hendidura por especialistas.

Después de cada control, el grupo sin retinopatía fue reexaminado anualmente en atención primaria. Las personas con retinopatía leve sin maculopatía que amenazara la vista fueron seguidas cada 6 meses con biomicroscopía indirecta con lámpara de hendidura. Las que presentaban RD que amenazaba la vista fueron derivadas para seguimiento y tratamiento oftalmológico.

Entre junio de 1991 y diciembre de 1999, 9890 personas habían sido identificadas recientemente con DM2, de las cuales 7615 (77%) asistieron para la detección inicial: 5521 (73%) no tenían retinopatía; 1348 (18%) tenían retinopatía incipiente; 396 (5%) tenían retinopatía preproliferativa leve, 120 (2%) moderada y 25 (0,3%) grave; 38 (0,5%) tenían retinopatía proliferativa; y 167 (2%) tenían fotografías no graduables. Unos 457 (6%) de las 7615 personas que tenían RD que amenazaba la vista al inicio del estudio fueron derivadas a oftalmología.

El tiempo de evolución de la diabetes se asoció a la presencia de retinopatía. La media de duración de la diabetes fue: 3 años (0,8 a 4) para ausencia de retinopatía, 3,8 (2,8 a 8,6) para retinopatía incipiente, y 7,4 (2,9 a 12,5) para RD leve ( $p=0,0014$ ). No se asoció con edad de diagnóstico, género ni frecuencia de visita.

La incidencia anual de cualquier retinopatía fue del 5,3% (4,6 a 6,0) en el primer año y aumentó al 7,2% (5,4 a 9,0) en el quinto año y la incidencia anual de RD que amenaza la vista fue de 0,3% (0,1 a 0,5) en el primer año y aumentó linealmente a 1,8% (1,2 a 2,5) en el quinto año. Todos los demás grados de retinopatía y maculopatía mostraron prácticamente la misma probabilidad de progresión.

El intervalo de detección medio para una probabilidad del 95% de permanecer libre de retinopatía diabética que amenace la vista para cada grado de retinopatía inicial fue: sin retinopatía, 5,4 años (IC95% 4,7 a 6,3); retinopatía incipiente, 1,0 año (0,7 a 1,3); y retinopatía leve, 0,3 años (0,2 a 0,5). El intervalo de detección medio para una probabilidad del 95% de permanecer libre de cualquier retinopatía sin tener una retinopatía basal fue de 0,9 años (0,8 a 1,1). **Calidad de evidencia alta.**

**El tratamiento con fotocoagulación de la retinopatía avanzada reduce la evolución a pérdida visual grave.**

En el año 1971, el grupo del estudio de retinopatía diabética (ETDRS) estudió la panfotocoagulación como el tratamiento estándar de los ojos con retinopatía diabética avanzada[153,154]. En el estudio (n=1758) se incluyeron casos con retinopatía proliferativa en al menos un ojo o retinopatía no proliferativa grave en ambos ojos. Se requería una agudeza visual de 20/100 o mejor en cada ojo. Ambos ojos debían ser aptos para la fotocoagulación. Un ojo de cada participante fue asignado al azar a fotocoagulación y el otro para realizar un seguimiento sin fotocoagulación. La modalidad de tratamiento, ya sea xenón o láser de argón, también se asignó al azar. El evento primario fue la "pérdida visual grave" definida como una agudeza visual de menos de 5/200 en dos o más visitas de seguimiento completadas consecutivamente (visitas programadas a intervalos de cuatro meses).

Comparando el grupo no tratado y tratado, la tasa de eventos acumulativos fue de 3,6% contra 2,3%, 14% contra 6,2% y 21% contra 9% a los 12, 24 y 36 meses respectivamente.

Sobre la base de los datos que demostraban un fuerte efecto beneficioso del tratamiento, el protocolo se cambió en 1976 para permitir el tratamiento de fotocoagulación de los ojos inicialmente asignados al grupo de control no tratado. **Calidad de evidencia alta.**

**En la RD el tratamiento de fotocoagulación temprana probablemente reduce la tasa de pérdida visual grave.**

Posteriormente, entre los años 1980 y 1985, el mismo grupo de estudio ETDRS realizó un ensayo clínico (n=3711) para evaluar el efecto de la fotocoagulación en pacientes con RD proliferativa temprana o no proliferativa de leve a grave en ambos ojos[169]. Se asignó un ojo de cada participante al azar a la fotocoagulación temprana (dispersa y/o focal) y el otro ojo se asignó a "postergación de la fotocoagulación".

El evento primario utilizado para comparar la fotocoagulación temprana con la postergación de la fotocoagulación fue la tasa de desarrollo de "pérdida visual grave" agudeza visual inferior a 5/200 en dos visitas de seguimiento consecutivas.

Durante los primeros 3 años de seguimiento, se completaron del 90 al 95% de las visitas de seguimiento esperadas. Esta tasa disminuyó del 90 al 80% para un seguimiento de más de 3 años. Las proporciones de no concurrencia a las visitas fueron similares en todos los grupos de tratamiento.

El riesgo relativo de pérdida visual grave durante todo el período de seguimiento en los ojos asignados a la fotocoagulación temprana en comparación con los ojos asignados a la postergación de la fotocoagulación fue de 0,77 (IC99% 0,56 a 1,06). Las tasas de pérdida visual severa fueron bajas; las tasas a 5 años fueron del 3,7% para los ojos asignados a la postergación de la fotocoagulación y del 2,6% para los ojos asignados a la fotocoagulación temprana.

La recomendación a la que llegan luego de este estudio, es que siempre que se pueda mantener un seguimiento cuidadoso, no se recomienda la fotocoagulación para ojos con retinopatía diabética no proliferativa leve o moderada. Cuando la retinopatía es más grave, se debe considerar la fotocoagulación y, por lo general, no se debe retrasar si el ojo ha alcanzado la etapa proliferativa de alto riesgo. **Calidad de evidencia moderada por imprecisión.**

## Factores de riesgo

**El control glucémico acorde a metas intensivas en DM1 reduce el desarrollo y progresión de la RD.** El *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) [132], publicado en 1993, tuvo el objetivo de determinar la asociación entre el control metabólico riguroso y la disminución de complicaciones en DM1. Se incluyeron 1441 personas con diabetes insulino dependientes. Se dividió en dos cohortes: prevención primaria (n=726 sin retinopatía) y prevención secundaria (n=715 con retinopatía leve). Ambas fueron randomizadas a tratamiento intensificado administrando bomba de insulina o 3 o más dosis diarias contra tratamiento convencional de 1 o 2 dosis diarias. El seguimiento tuvo una media de 6,5 años. La media de edad de la cohorte era de 27 años, la duración de la diabetes insulino dependiente fue de 2,6 años para la cohorte prevención primaria de retinopatía, y 8,6 años para la cohorte de prevención secundaria de retinopatía. La HbA1c en ambos grupos era de 9%. En el seguimiento se realizaban retinografía de 7 campos cada 6 meses.

Durante los primeros 3 años aproximadamente no hubo diferencias entre el tratamiento intensivo de la diabetes y el convencional en la cohorte de prevención primaria. Luego de una media de 6 años, en el grupo de prevención primaria el tratamiento intensificado de la diabetes redujo el desarrollo de retinopatía 76% (IC95% 62 a 85) comparado con tratamiento convencional. En la cohorte de prevención secundaria la incidencia acumulada fue más elevada durante los primeros 3 años, pero a partir de entonces el grupo intensivo enlenteció la progresión de la retinopatía un 54% (IC95% 39 a 66), y redujo el desarrollo de retinopatía proliferativa o no proliferativa severa 47% (IC95% 14 a 67). **Calidad de evidencia alta.**

En 2001 Zhang y col., realizaron un análisis basándose en DCCT (n=1441), en base a la RD registrada como ausente o presente[170]. La población que seleccionaron la dividieron según buen o deficiente control glucémico: "buen control" con un nivel medio de HbA1c (hasta la última visita) menor o igual 6,87% (percentil 20 de la distribución global del nivel medio de HbA1c) y "control metabólico deficiente" como un nivel medio de HbA1c (hasta la última visita) igual o mayor a 9,49% (percentil 80 de la distribución del nivel medio global de HbA1c). La severidad de la retinopatía en la escala de ETDRS fue el evento primario. La aparición de tres niveles o más en la puntuación ETDRS en comparación con el nivel ETDRS al inicio se definió como "retinopatía por cambio de tres niveles". La incidencia acumulada de progresión en tres o más niveles en la escala en dos visitas consecutivas (con 6 meses de diferencia) se definió como "progresión sostenida de tres niveles". La RD no proliferativa grave (nivel 53 o superior en la escala EDTRS final) se definió por hemorragias retinianas graves, formación de perlas venosas o anomalías microvasculares intrarretinianas de moderadas a graves.

Entre las 153 personas con buen control metabólico del DCCT, 138 (90,2%) estaban libres de retinopatía diabética al final del período de estudio, mientras que 15 (9,8%) tenían retinopatía por cambio de tres pasos. No se observó desarrollo de retinopatía sostenida de tres pasos ni SNPDR en ninguno de estos pacientes. Por el contrario, de 166 personas con mal control metabólico de la DCCT, 71 (42,8%) no desarrollaron la complicación, mientras que 38 (22,9%) tenían retinopatía por cambio de tres pasos, 54 (32,5%) habían sostenido retinopatía de progresión de tres pasos, y 3 (1,8%) tenían SNPDR.

Cuando realizan el análisis multivariado se observa una asociación con otras dos variables: Hemoglobina glicosilada basal OR 1,37 (IC95% 1,15 a 1,65); IMC OR 1,11 (IC95% 1,01 a 1,24); duración de la participación en el estudio OR 1,04 (IC95% 1,02 a 1,06). El factor con mayor peso fue el control glucémico OR 7,48 (IC95% 3,79 a 15,5).

**Calidad de evidencia alta.**

### UKPDS 33

**El control glucémico acorde a metas intensivas en DM2 reduce el desarrollo y progresión de la RD.** En el estudio UKPDS 33 (n=3867 recién diagnosticados con DM2), con una mediana de edad de 54 años (RIC 48-60 años) [131]. Se aleatorizaron dos grupos, intensiva con una sulfonilurea (clorpropamida, glibenclamida o glipizida) o con insulina, y otro grupo convencional con dieta. La mediana de seguimiento fue de 10 años (RIC 7,7 a 12,4), donde la mediana de HbA1c fue del 7,0% (RIC 6,2 a 8,2) en el grupo intensivo en comparación con el 7,9% (6,9 a 8,8) en el grupo convencional. Entre quienes se les asignó un tratamiento intensivo se observó una reducción significativa del riesgo del 25% en eventos microvasculares (RR 0,75 IC95% 0,60 a 0,93, p=0,0099) en comparación con el tratamiento convencional. Cuando se analizó el desenlace de fotocoagulación de forma individual se observó una reducción en el grupo intensivo (RR 0,71 IC95% 0,53 a 0,96, p= 0,0031).

**Calidad de evidencia alta.**

### La incidencia y progresión de RD en DM1 es notoria a partir de los 11 años de edad.

*The Case for Biennial Retinopathy Screening in Children and Adolescents* fue una cohorte longitudinal publicada en el año 2005, Maguire y col. que tuvo como objetivo describir la historia natural de la retinopatía y explorar los intervalos óptimos de detección de retina en la niñez y la adolescencia[171]. En este análisis se incluyeron 668 niños, niñas y adolescentes (NNyA) con DM1 que se sometieron a exámenes de retina en el Servicio de Evaluación de Complicaciones de la Diabetes en el Hospital de Niños de Westmead. La retinopatía se evaluó mediante retinografía de 7 campos. La progresión de la retinopatía (aumento del nivel de retinopatía o una nueva aparición de retinopatía) y la regresión (reducción de la graduación de la retinopatía a normal o a un grado menos grave) se evaluaron 1-2 años después de la evaluación inicial.

Se dividieron en dos grupos de edad al inicio del estudio: < 11 años en el examen inicial de detección de retinopatía (n=50, mediana de HbA1c 8,5%, rango 8,0 - 9,2%) y ≥ 11 años en el examen inicial de detección de retinopatía (n=618, mediana de HbA1c 8,7%, rango 8,0 a 9,5%). La prevalencia de retinopatía en el cribado inicial fue del 16% (grupo < 11 años) y del 22% (grupo de ≥ 11 años).

En toda la muestra, 136 de 668 participantes tenían retinopatía en la evaluación inicial (101 tenían el nivel 21, 32 tenían el nivel 31 y 3 tenían el nivel 41). De uno a dos años más tarde, en el grupo < 11 años, la retinopatía retrocedió en un 80% y no progresó ninguno. En el grupo ≥ 11 años, la retinopatía retrocedió en un 36% y progresó en un 13%. Entre los 668 casos, nadie registró retinopatía proliferativa ni requirió terapia láser o cirugía. La retinopatía aumentó significativamente después de 2 años desde la primera evaluación ocular en el grupo de mayor edad (p=0,003) pero no hasta los 6 años en el grupo más joven (p=0,01). **Calidad de evidencia alta.**

## Anexos metodológicos

La presente Guía se realizó mediante el mecanismo de adaptación de guías, que se enmarca en los estándares metodológicos del **Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica y del sistema GRADE** [172–174].

## Anexo 1

### Valoración de los potenciales conflictos de intereses

El panel tiene como función principal, ponderar las preguntas clínicas a ser respondidas por la guía y valorar las recomendaciones, acorde a los criterios del sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para establecer su fuerza y dirección. Dadas sus funciones, completan la declaración de conflicto de intereses.

En cambio, los y las profesionales que se detallan como que participaron en alguna etapa del proceso de elaboración no tenían poder de decisión por lo que no se exigen sus declaraciones.

Un conflicto de interés existe cuando el juicio profesional referente a un interés primario (tal como el bienestar de la población destinataria o la validez de los resultados de la investigación) puede ser influenciado por un interés secundario (tal como aumento financiero o rivalidad personal).

Existe un conflicto de interés cuando el/la profesional experto/a (o alguien con quien la/el experta/o mantiene una relación personal cercana) o la institución en la cual trabaja, posee algún interés financiero o de otra naturaleza que podría influenciar su opinión.

Cuando se decide participar en la elaboración de una guía de práctica clínica, se asume la responsabilidad de revelar todas las relaciones personales y económicas que puedan influir en las recomendaciones de la misma.

Cada integrante del panel señaló explícitamente si existen o no vínculos que puedan ser interpretados como potenciales conflictos a través de un cuestionario específico a tal fin con validez de declaración jurada.

#### **En el cuestionario se valoraron para los últimos dos años:**

- 1.** Si ha aceptado de alguna organización o entidad comercial que pueda verse afectada financieramente por los resultados de las recomendaciones de la GPC:
  - reembolso por concurrir a algún simposio o evento científico relacionado con el tema de la guía;
  - honorarios para dictar una conferencia o charla relacionada con el tema de la guía;
  - honorarios para la educación dentro de la organización relacionado con el tema de la guía;
  - fondos/beca/subsidio para realizar alguna investigación relacionada con el tema de la guía;
  - honorarios por consultas o asesoramiento relacionado con el tema de la guía.
- 2.** Si ha sido contratado por alguna organización que pueda verse afectada financieramente a partir de las recomendaciones de la GPC; si posee acciones o bonos de alguna organización o entidad comercial que pueda verse afectada financieramente a partir de las recomendaciones de la GPC.
- 3.** Si posee propiedad actual de una droga, tecnología o proceso (ejemplo: posesión de patente) que sea parte del tema a tratar o esté vinculado a éste.



4. Si en los últimos cinco años ha actuado como experto/a, consultor/a, director/a u otra posición, remunerada o no, en entidades comerciales que tengan intereses en el tema a tratar, o una negociación en curso referida a perspectivas de empleo, u otra asociación.
5. Si tiene otros intereses financieros competentes.
6. Otra clase de conflictos de intereses:
  - Una relación cercana con alguna persona que pueda tener ciertos intereses en la publicación de su estudio o revisión.
  - Una relación de compañerismo o rivalidad académica con alguna persona que pueda tener ciertos intereses en la publicación del estudio o revisión.
  - Ser miembro de un grupo político o de interés especial que pueda tener ciertos intereses en la publicación del estudio o revisión.
  - Una convicción personal o religiosa profunda que pudo haber afectado la publicación del estudio o revisión.
7. Otra circunstancia que pudiera afectar la objetividad e independencia en la tarea a desempeñar.

### **Valoración**

De los treinta miembros del panel, dieciocho contestaron que NO A TODAS las preguntas. Doce integrantes declararon presentar uno o más vínculos que podrían relacionarse con potenciales conflictos de interés. Los potenciales conflictos estuvieron relacionados con algún tipo de vinculación con empresas de la industria farmacéutica: seis manifestaron haber recibido reembolso por participación en simposios y honorarios como conferencistas. Dos miembros del panel manifestaron recibir subsidio para investigación clínica (uno con vínculo vigente), tres fueron contratados como consultores, uno de ellos mantiene el vínculo. Dos integrantes han recibido honorarios por consultas o asesoramiento relacionados al tema de la guía, y uno de ellos continúa vigente.

Se consideró que la constitución numerosa del panel favoreció la participación de distintos sectores y la neutralización de potenciales conflictos de interés.

Las declaraciones individuales se encuentran archivadas en formato digital en la Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles, del Ministerio de Salud de la Nación.

### **Declaración de independencia editorial del Equipo Elaborador y de redacción**

La presente guía fue impulsada, realizada y financiada por el Ministerio de Salud de la Nación. El equipo elaborador estuvo compuesto por técnicos/as de la DNAIENT. Se declara que el equipo gozó de independencia editorial en la redacción de las recomendaciones. La transparencia en la elaboración se fundamenta en utilizar una metodología clara y explícita, acorde a lineamientos internacionales reconocidos.

## Anexo 2

### Preguntas clínicas, búsqueda y análisis de la evidencia

#### 1. Preguntas clínicas

Las preguntas clínicas son la matriz metodológica tanto de la búsqueda sistemática y tabla de evidencia, como de la redacción de las recomendaciones. La estructura de las preguntas clínicas comprende: Población, Intervención, Comparación, Outcome (medidas de resultado o desenlaces), estructura conocida con el acrónimo PICO (Tabla A.1.)[172–174]. El tipo de pregunta se refiere al alcance: prevención, diagnóstico y tratamiento.

**Tabla A.1: matriz de preguntas clínicas PICO**

DEFINICIÓN/ ALCANCE/ TIPO DE PREGUNTA	POBLACIÓN/ PROBLEMA	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN CON OTRA INTERVENCIÓN	OUTCOME RESULTADO DESENLACE
---	------------------------	--------------	--------------------------------------	--------------------------------

Las preguntas clínicas fueron generadas en consonancia con las áreas clínicas relevantes de los alcances y objetivos, usuarios y población beneficiaria. Las preguntas clínicas para la elaboración de las GPC se reconocen como de primer nivel (genéricas) y de segundo nivel (o de segunda línea para las tablas SoF).

Estas fueron jerarquizadas por el panel mediante la aplicación de una matriz de criterios ponderados para la identificación de las preguntas clínicas relevantes conjuntamente con la ponderación de los resultados/desenlaces (outcome) según la importancia para la población destinataria, tanto de beneficio como de eventos adversos (ver tabla A. 2.). El comparador habitual fue: la ausencia de la intervención, cuidado habitual, placebo o comparador activo según cada caso.

**Tabla A.2: Preguntas clínicas PICO de la presente guía**

Nro Pico	Población	Intervención	Comparador	Outcomes/Desenlaces
1	Personas adultas con diabetes mellitus	Historia clínica, examen físico	Ausencia de la intervención	Problemas activos del pie y factores de riesgo
2		Monofilamento, prueba táctil de Ipswich, diapa-sión	Ausencia de la intervención, pruebas entre sí, electromiograma/biotensiómetro	S y E de las pruebas, detección de neuropatía diabética/PSP

**Tabla A.2: Preguntas clínicas PICO de la presente guía (continuación)**

Nro Pico	Población	Intervención	Comparador	Outcomes/Desenlaces
3a	Personas con diabetes y neuropatía diabética con o sin antecedente de UPD	Atención por equipos entrenados	Ausencia de la intervención o cuidado habitual	Prevención de úlceras del pie diabético y amputaciones
3b		Calzados especiales, ortesis, plantillas u otros	Ausencia de la intervención o cuidado habitual	
4	Personas adultas con úlcera neuropática del pie diabético (plantares y no plantares) no complicada*	Estrategias de desbridamiento (cortante, autolítico, enzimático) del lecho y bordes	Ausencia de la intervención o cuidado habitual	Cierre de la úlcera, amputaciones menores y mayores, efectos adversos
5		Productos para realizar la cura húmeda (parches de colágeno, apósitos/planchas de alginato de calcio, hidrogel, parches de hidrofibras, hidrocoloides, colagenasa, miel, agentes antimicrobianos, apósito no adherente de iodopovidona, plata elemental, hialurónico, otros)	Cuidado habitual, apósito básico u otro apósito activo	
6		Dispositivos de descarga de la úlcera (bota de yeso de contacto total, bota Walker no removible/removible, otras)	Ausencia de intervención. Entre los distintos dispositivos de descarga	
*excluye a las UPD muy extensas y/o profundas (lesión que atraviesa la dermis y llega a las fascias, el músculo o el tendón), y a aquellas úlceras con signos clínicos de infección moderada a severa (compromiso de estructuras más profundas que la piel y el tejido celular subcutáneo, presencia de trayecto linfangítico, fascitis, compromiso tendinoso, osteomielitis, artritis séptica, absceso y en las cuales el eritema es mayor a 2 cm desde el margen de la herida); y a aquellas con necrosis o gangrena y/o pulsos ausentes.				
7a	Personas adultas con neuropatía diabética dolorosa	Ácido tióctico en monoterapia o asociado	Placebo o comparador activo	Alivio de los síntomas neuropáticos: dolor (escalas), parestesias, entumecimiento, mejora de la calidad de vida y la calidad del sueño relacionada con el dolor, efectos adversos, tasas de abandono
7b		Anticonvulsivantes: gabapentina y pregabalina, antidepresivos: amitriptilina y duloxetina; en monoterapia	Placebo o comparador activo	
7c		Opioides (ej. tramadol)	Placebo o comparador activo	
8/8a	Personas con diabetes mellitus	Determinación periódica de función renal	Cuidado habitual	Diagnóstico/progresión de nefropatía diabética
9	Personas adultas con diabetes y albuminuria A2 (entre 30 y 300 mg/g), que no presentan HTA	IECA o ARAII	Ausencia de la intervención	Reducción de albuminuria, de la progresión de la ERC (aumento de la creatinina, disminución del FGe, enfermedad renal terminal con requerimiento de diálisis o trasplante) eventos renales agudos, ECVm y mortalidad. Efectos adversos
10	Personas adultas con diabetes tipo 2 y albuminuria A2 y/o FGe entre 45 y 59 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	iSGLT2 + cuidado habitual (IECA o ARAII)	Cuidado habitual (IECA o ARAII)	
11a	Personas adultas con diabetes mellitus	Métodos de fondo de ojo: oftalmoscopia directa, biomicroscopia con lámpara de hendidura y retinografía (cámara retinal), retinografía de campo amplio y oftalmoscopia con teléfonos inteligentes.	No intervención, oftalmoscopia directa, métodos entre sí	Sensibilidad y especificidad de métodos para fondo de ojo. Diagnóstico/progresión de retinopatía diabética
11b		Periodicidad del tamizaje	Cuidado habitual	

## 2. Estrategias de búsqueda de GPC

Se utilizaron las GPC más acordes entre las seleccionadas para la elaboración de la GPC nacional sobre DM2 que enmarca la presente Guía. Para los temas no contenidos en dichas GPC principalmente pie diabético, o parcialmente comprendidas como neuropatía dolorosa, nefropatía y diagnóstico de retinopatía diabética, se realizó una búsqueda por internet de Guías internacionales disponibles. Se utilizaron descriptores en castellano y en inglés: “diabetes mellitus”, “pie diabético”, “neuropatía dolorosa”, “retinopatía diabética”, “nefropatía diabética”, “retinopatía diabética” y “guías”; “diabetic foot”, “diabetic foot ulcers”, “neuropathic pain treatment”, “diabetic retinopathy”, “diabetic kidney disease” and “guidelines”. Los resultados fueron revisados de manera independiente por dos metodólogos del equipo elaborador, con el objetivo de identificar los documentos potencialmente relevantes. En el caso de guías que actualizaban versiones previas, se revisaron también los documentos originales. El período de búsqueda de GPC fue desde 2016 para pie diabético (y más amplias según la temática lo requiriese) hasta junio de 2020.

Se utilizaron varios motores de búsqueda: Pubmed/Medline database <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, Centre for Evidence Based Medicine, <http://www.cebm.net>, Trip Database <http://www.tripdatabase.com/>, Guías de Práctica Clínica en el Centro Nacional de Salud (España), <http://www.guiasalud.es/home.asp>, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <http://www.sign.ac.uk/>, Atención Primaria en la Red <http://www.fisterra.com/>, Guidelines International Network <http://www.g-i-n.net>, Base Internacional de Guías GRADE OPS/OMS [sites.bvsalud.org/biggbiblio/](http://sites.bvsalud.org/biggbiblio/), Google Académico <http://scholar.google.com.ar/>, Google <http://www.google.com.ar/>.

Los documentos identificados como GPC fueron sometidos a revisión crítica.

## 3. Revisión Crítica de las GPC: calidad por instrumento AGREE y concordancia

La calidad de las GPC fue evaluada utilizando el instrumento AGREE II (*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation*)[175]. Las GPC fueron analizadas por dos observadores independientes (figuras A. 1 a A. 4). Los resultados de la evaluación fueron volcados en una planilla de cálculo. Los desacuerdos entre evaluadores fueron resueltos por consenso.

Se seleccionaron como insumos de esta guía para cada temática, entre las GPC que presentaban concordancia en los alcances y objetivos con la GPC propuesta, aquellas que respondieran a las preguntas clínicas, fueran de buena calidad metodológica, brindaran las búsquedas sistemáticas y tuvieran disponible la extracción de la evidencia y la construcción de perfiles GRADE (tablas valoración AGREE II y grillas GRADE-adolopment). El equipo elaborador prefirió utilizar estos instrumentos por sobre el AGREE-REX no disponible en español.

Aplicando el mismo criterio se tomaron 4 GPC entre las 9 seleccionadas para la guía sobre DM2 en la que se enmarca esta guía (tabla A.3).

**Tabla A.3. Guías seleccionadas para la GPC nacional sobre Prevención Diagnóstico y Tratamiento de la DM2 y la decisión respecto al ADOLOPMENT para las diferentes secciones de la presente GPC**

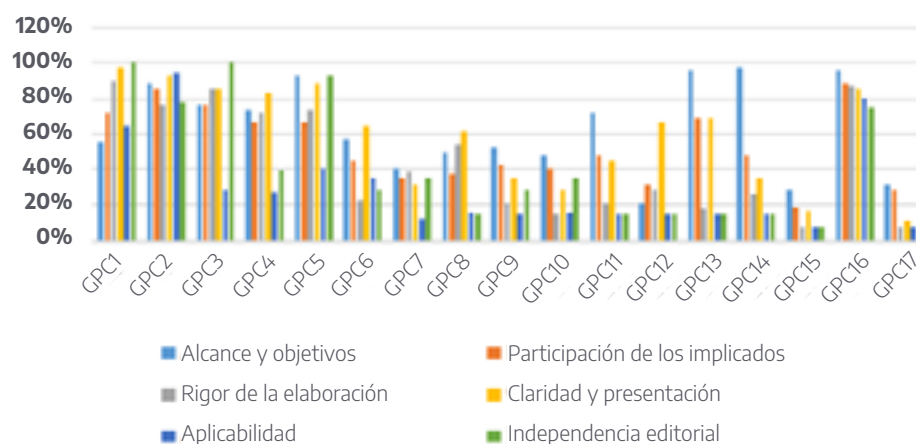
GPC	ADOLOPMENT
<b>GPC1.</b> Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la DM2 en mayores de 18 años. Colombia. 2015 [130].	Aplica a ND
<b>GPC2.</b> <i>Guidelines on second-and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus 2018</i> [176].	No aplica
<b>GPC3.</b> Guía de práctica clínica para el manejo ambulatorio (promoción, prevención, diagnóstico y tratamiento) del adulto con DM2. Secretaria de salud. Honduras. 2015 [177].	No seleccionada
<b>GPC4.</b> <i>Type 2 diabetes in adults. NICE National Institute of Clinical Excellence. UK. 2015</i> [155].	Aplica a RD
<b>GPC5.</b> <i>Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. USA. 2017</i> [178].	No aplica
<b>GPC6.</b> <i>Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee</i> [24].	Aplica a NPD, ND y RD
<b>GPC7.</b> <i>Management of Diabetes. A Rational Guideline (116). Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2017</i> [129].	Aplica a NPD, ND y RD
<b>GPC8.</b> <i>Type 2 diabetes: prevention in people at high risk. NICE National Institute of Clinical Excellence</i> [179].	No aplica
<b>GPC9.</b> <i>Hemoglobin A1c Targets for Glycemic Control With Pharmacologic Therapy for Nonpregnant Adults With Type 2 Diabetes Mellitus</i> [180].	No aplica

Para más detalles de estas GPC, ver la GPC Nacional sobre Prevención Diagnóstico y Tratamiento de la DM2, 2019.

### Pie Diabético

La búsqueda específica de GPC sobre pie diabético identificó 17 documentos que fueron evaluados en su calidad (Figura A.1) y evaluadas según los requerimientos para la adopción/adaptación (Tabla A.4).

**Figura A.1. Calidad de las GPC sobre pie diabético por instrumento AGREE II**



Las 17 guías preseleccionadas sobre pie diabético, fueron evaluadas según los requerimientos para la adopción/adaptación. En negrita se señalan las dos guías seleccionadas (tabla A.4).

**TABLA A.4. Adolopment para GPC de pie diabético**

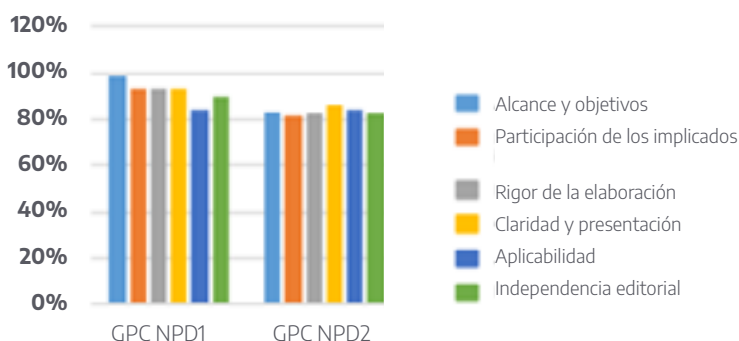
En negrita se señalan las dos guías seleccionadas.

Guías preseleccionadas	Concordancia: alcances y objetivos	Responde a las PC	Calificación AGREE II: Rigor de la elaboración	Brinda estrategia de búsqueda	Idioma	Brinda tablas de evidencia GRADE
<b>GPC PD 1. IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). 2019.[6]</b>	si	si	89%	si	inglés	síntesis narrativa
<b>GPC PD 2. Diabetic foot problems: prevention and management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Reino Unido. 2015/2019.[34]</b>	si	si	76%	si	inglés	tabla y resumen de estudios incluidos
<b>GPC PD 3. The wound/burn guidelines 3: Guidelines for the diagnosis and treatment for diabetic ulcer/gangrene. Japanese Dermatological Association. 2016 [181]</b>	parcial	parcial	86%	genérica	inglés	no
<b>GPC PD 4. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association. 2016.[182]</b>	parcial	si	72%	si	inglés	valoración GRADE narrativa
<b>GPC PD 5. Guía de Práctica Clínica Pie Diabético. Sociedad Ecuatoriana de Pie Diabético (SEPID). 2017.[183].</b>	si	si	74%	si	español	no
<b>GPC PD 6. Diabetic Foot Australian Guideline on Footwear for people with diabetes. Australian Government's Cooperative Research Centres Program. 2018.[27]</b>	muy parcial	muy parcial	64%	no	inglés	no
<b>GPC PD 7. Standard Treatment Guidelines. The Diabetic foot Prevention and management in India. Ministry of Health &amp; Family Welfare. India. 2016.[184]</b>	si	si	38%	solo para guías	inglés	no
<b>GPC PD 8. WHS Wound Healing Society. Guidelines update: Diabetic foot ulcer treatment guidelines. 2016.[185]</b>	si	si	54%	si	inglés	no
<b>GPC PD 9. Best Practice Recommendations for the Prevention and Management of Diabetic Foot Ulcers. Foundations of Best Practice for Skin and Wound Management. Canadá. 2019.[186]</b>	si	si	21%	no	inglés	no
<b>GPC PD 10. Diagnosis and Management of Diabetic Foot Complications. American Diabetes Association (ADA). EE.UU. 2018.[187]</b>	parcial	parcial	14%	no	inglés	no
<b>GPC PD 11. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Control del Pie Diabético R.M. N° 226-2016. Ministerio de Salud. Perú. 2017.[188]</b>	parcial	parcial	21%	no	español	no
<b>GPC PD 12. Guías Colombianas para la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Pie Diabético. Un Manejo Integral. Grupo Colombiano de Pie Diabético (COLPE-DIS). 2019.[189]</b>	parcial	parcial	29%	no	español	no
<b>GPC PD 13. Orientación Técnica Manejo Integral del Pie Diabético. Subsecretaría de Salud Pública. Chile. 2018[190]</b>	si	si	18%	no	español	no
<b>GPC PD 14. Guía de actuación de Pie diabético en Canarias. Servicio Canario de Salud. 2017.[191]</b>	si	si	26%	no	español	no
<b>GPC PD 15. Consenso sobre Úlceras Vasculares y Pie Diabético de la Asociación Española de Enfermería Vascul y Heridas (AEEVH). 2017.[192]</b>	si	si	7%	no	español	no
<b>GPC PD 16. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de los pacientes con Pie Diabético Complicado. Asociación Colombiana de Diabetes. 2019.[193]</b>	parcial	parcial	88%	si	español	si
<b>GPC PD 17. IDF Clinical Practice Recommendations on the Diabetic Foot 2017. A guide for healthcare professionals. International Diabetes Federation.[29]</b>	si	si	7%	no	inglés	no

### Neuropatía diabética dolorosa

La búsqueda específica de GPC sobre neuropatía diabética dolorosa identificó dos documentos que fueron evaluados en su calidad, (Figura A.2.) y según los requerimientos para la adopción/adaptación (tabla A.5).

**Figura A.2. Calidad de las GPC relacionadas con neuropatía diabética dolorosa, por instrumento AGREE II**



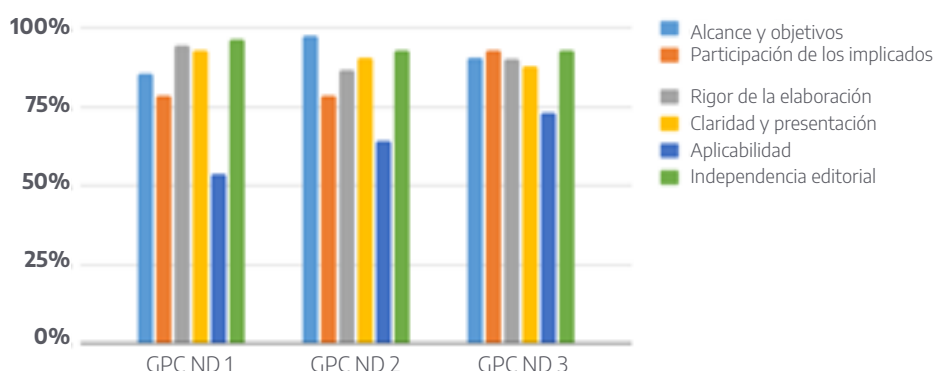
**Tabla A.5. Adolopment para GPC relacionadas con la neuropatía diabética dolorosa**

Guías preseleccionadas	Concordancia: alcances y objetivos	Responde a las PC	Calificación AGREE II: Rigor de la elaboración	Brinda estrategia de búsqueda	Idioma	Brinda tablas de evidencia GRADE
<b>GPC NPD 1.</b> <i>Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. NICE clinical guideline. 2020 [96].</i>	si parcial	si parcial	93%	si	inglés	perfil de evidencia GRADE
<b>GPC NPD 2.</b> <i>The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain [108].</i>	si parcial	si parcial	95%	si	inglés	Tablas SoF GRADE

### Nefropatía diabética

La búsqueda específica de GPC sobre nefropatía diabética identificó 3 documentos que fueron evaluados en su calidad (Figura A.3.) y según los requerimientos para la adopción/adaptación (tabla A.6).

**Figura A.3. Calidad de las GPC sobre nefropatía diabética por instrumento AGREE II**



**Tabla A.6. Adolopment para GPC sobre nefropatía**

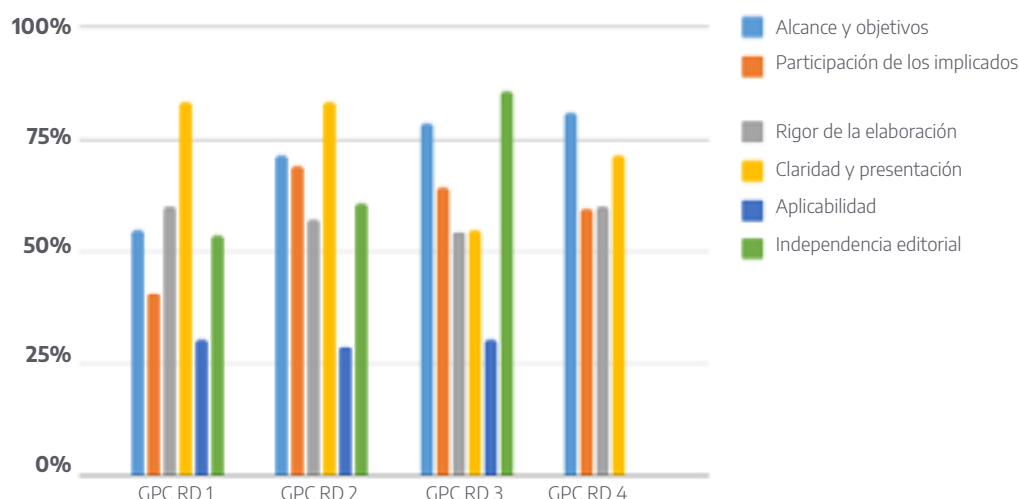
Guías seleccionadas.

Guías preseleccionadas	Concordancia: alcances y objetivos	Responde a las PC	Calificación AGREE II: Rigor de la elaboración	Brinda estrategia de búsqueda	Idioma	Brinda tablas de evidencia GRADE
<b>GPC ND 1.</b> KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [120].	parcial	parcial	95%	si	inglés	no
<b>GPC ND 2.</b> KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline On Diabetes Management In Chronic Kidney Disease [121].	si	si	87%	si	inglés	si
<b>GPC ND 3.</b> National Clinical Guideline centre (UK). Chronic Kidney Disease (Partial update): Early Identification and Management of Chronic Kidney Disease in Adults in Primary and Secondary Care. 2014 [114].	parcial	si	90%	si	inglés	no

### Retinopatía diabética

La búsqueda específica de GPC sobre retinopatía diabética identificó 4 documentos que fueron evaluados en su calidad (figura A. 4.) y según los requerimientos para la adopción/adaptación (tabla A.7).

**Figura A. 4.**  
**Calidad de las GPC sobre retinopatía diabética por instrumento AGREE II**



**TABLA A.7. Adolopment para GPC sobre retinopatía diabética**

Ninguna GPC quedó seleccionada, por no alcanzar el 70% del puntaje en el dominio rigor de la elaboración según el instrumento AGREE.

Guías preseleccionadas	Concordancia: alcances y objetivos	Responde a las PC	Calificación AGREE II: Rigor de la elaboración	Brinda estrategia de búsqueda	Idioma	Brinda tablas de evidencia GRADE
<b>GPC RD 1*</b> . The Prevention and Treatment of Retinal Complications in Diabetes. German Agency for Quality in Medicine (ÄZQ), Berlin. 2016 [194].	si	si	60%	no accesible	inglés	no
<b>GPC RD 2.</b> Eye care of the patient with Diabetes Mellitus: American optometric association. 2019[195].	si	si	57,1%	no	inglés	no
<b>GPC RD 3.</b> Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern. American Academy of Ophthalmology. 2019[196].	si	si	54,5%	no accesible	inglés	no
<b>GPC RD 4.</b> Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía Diabética y Edema Macular. Segunda revisión. Guías de Práctica Clínica de la SERV: Sociedad Española de Retina y Vítreo. 2015 [197].	si	si	29,5%	no	español	no

\* se analizó sólo el documento en inglés.



#### 4. Búsqueda exhaustiva y revisión crítica de RS-MA (GRADE)

La respuesta a las preguntas clínicas fue completada con la búsqueda de RS-MA relevantes. Se utilizaron los motores de búsqueda antes descriptos, sumando Cochrane <https://www.cochranelibrary.com>, Epistemonikos <http://www.epistemonikos.org>, Latin American & Caribbean Health Sciences Literature (Lilacs) [library.ucdavis.edu/databases/lilacs-latin-american-caribbean-health-sciences-literature/](http://library.ucdavis.edu/databases/lilacs-latin-american-caribbean-health-sciences-literature/), empleando los términos “meta-analysis AND ...”, “systematic review AND ...” para cada palabra clave (intervención), de cada pregunta clínica.

Para pie diabético, se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: “diabetes mellitus”, “diabetic foot”, “diabetic foot ulcer”, “diabetic foot problems”, “dressings” “offloading”, “debridement”, “sharp debridement”, “surgical debridement”, “honey”, “collagen”, “hydrogel”, “hydrocolloid”, “hyaluronic acid”, “alginate”, “foam dressings”, “collagenase”, “pie diabético”, “úlceras del pie diabético”, “apósitos”, “descarga”, desbridamiento quirúrgico”, desbridamiento cortante”, “miel”, “colágeno”, “hidrogel”, “hidrocoloide”, “ácido hialurónico”, “alginato”, “hidrofibras”, “espumas”, “colagenasa”.

Para neuropatía diabética dolorosa, se utilizó la combinación de los siguientes términos de búsqueda: “Diabetes Mellitus”, “Pain”, “Painful Diabetic Neuropathy”, “Diabetic Neuropathy”, “Neuropathic Pain”, “Treatment”, “Therapy”, “Dolor Neuropático”, “Dolor”, “Neuropatía Diabética”, “Neuropatía Diabética Dolorosa”, “Tratamiento”, “Terapia”, “Pregabalin”, “Lyrica”, “Gabapentin”, “Neurotin”, “Duloxetine”, “Amitriptyline”, “Amitriptilina”, “Tramadol”, “Anticonvulsant”, “Anticonvulsivantes”, “Tricyclic Antidepressant”, “Antidepressivos tricíclicos”, “Serotonin Reuptake Inhibitor”, “Inhibidores de la captación de Serotonina”, “Thioctic Acid”, “Lipoic Acid”, “Alpha Lipoic”, “Acido Tioctico”, “Alfa lipoico”.

Para nefropatía diabética, se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: “diabetes mellitus”, “diabetic nephropathy”, “diabetic kidney disease”, “diagnosis”, “screening”, “periodicity”, “SGLT2”, “empagliflozina”, “canagliflozina”, “dapagliflozina”, “nefropatia diabética”.

Por último, para retinopatía diabética, se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: “diabetes” or “diabetic\*”, “Type 1 DM”, “Type 2 DM”, “T1DM”, “T2DM”, “ETDRS”, “diagnosis”, “screening”, “retina\*”, “retinopath”, “visual”, “vision”, “proliferative”.

Se incluyeron aquellos documentos posteriores al año 2014, accesibles en texto completo en inglés o español. En aquellos casos en que fue necesario se amplió el periodo.

## Anexo 3

### Perfiles de evidencia y tablas de resumen (tablas SoF)

#### 3. a. Perfiles de evidencia

Contienen información detallada acerca de la evaluación de la calidad de la evidencia y el resumen de hallazgos para cada desenlace individual incluido. Ayudan a asegurar que los juicios que hagan sean sistemáticos y transparentes, y permite a los demás inspeccionar estos juicios acerca de los factores: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y otras consideraciones que determinan la calidad de la evidencia (alta, moderada, baja o muy baja) para cada desenlace, los resultados estadísticos claves. Así se obtiene la calificación global de la evidencia basada en los desenlaces críticos.

El **diseño del estudio** se refiere al tipo de estudio: se considera que la calidad de la evidencia, como punto de partida, es alta para el ensayo clínico aleatorizado (ECA) y baja para los estudios observacionales.

A partir de aquí, los aspectos/factores por los que puede subir o bajar la certeza son:

- La **calidad metodológica** hace referencia a los métodos utilizados y a su realización para cada resultado. La valoración de la evidencia puede bajar en (-1) (-2), en función de las limitaciones metodológicas de los ECA; y aumentar o disminuir en el caso de los estudios observacionales.
- La **consistencia** se refiere a la similitud en las estimaciones del efecto entre los estudios para las variables de resultado. Si hay inconsistencias importantes sin una causa que lo explique, la calidad puede disminuir.
- La **precisión** se refiere al grado de certeza de la estimación del efecto para cada resultado importante. El criterio principal es el intervalo de confianza. La calidad puede bajar cuando el intervalo de confianza cruza el umbral de decisión clínica entre recomendar y no recomendar la intervención, o cuando, a pesar de tener un intervalo de confianza adecuado, la muestra es pequeña o la tasa de eventos muy baja (tamaño óptimo de información-TOI).
- El tipo de **evidencia directa o indirecta** indica hasta qué punto los sujetos, las intervenciones, las comparaciones y los resultados de los estudios son similares a la pregunta de nuestro interés. En el caso de existir algún grado de incertidumbre acerca de si la evidencia es directa, se disminuye una o dos categorías.
- Otros aspectos que podrían disminuir la calidad de la evidencia son disponer de datos imprecisos y sospechar un sesgo de información (ej. *reporting bias*).

Para cada resultado clínico la calidad de la evidencia se califica como: alta, moderada, baja o muy baja.

### **3. b. Tablas de resumen de evidencia (“Summary of Findings” o SoF)**

Las tablas SoF presentan en un formato ágil y accesible los hallazgos clave, principalmente de las RS-MA. Se construye en base a 5 componentes fundamentales: pregunta clínica PICO, desenlaces (principalmente los valorados como críticos), estimadores de efecto, certeza de la evidencia (cuyo detalle de los juicios de la calidad de la evidencia están contenidos en el perfil de evidencia) y descripción narrativa de los resultados (¿qué pasa?).

La calidad de la evidencia admite ser traducida de un modo narrativo (¿qué pasa?) de la información presentada numéricamente. Se elaboran a través de un método estandarizado que considera la certeza de la evidencia y el tamaño del efecto con frases como “reduce” (calidad alta), “probablemente reduce” (calidad moderada), “podría reducir” (calidad baja), y “hay incertidumbre” (calidad muy baja). También se acompaña de adjetivos que expresan la magnitud del efecto como “ligeramente”, “poca o ninguna diferencia”, etc.

El formato estándar de las tablas SoF incluye:

- La lista de los desenlaces.
- El riesgo asumido o riesgo basal (del grupo control).
- El riesgo correspondiente: medición de la carga de los desenlaces después de aplicada la intervención.
- El efecto relativo: para desenlaces dicótomos la tabla proveerá usualmente el RR, OR o HR.
- El número de participantes y el número y diseño de los estudios.
- Calificación de la calidad global de la evidencia para cada desenlace (puede variar entre desenlaces).
- ¿Qué pasa?: una valoración sobre la magnitud del efecto absoluto y la certeza en la evidencia.
- Explicaciones: en caso de ser necesario, acerca de la información en la tabla. Por ej; los factores por los que se bajó o subió la calidad.
- Comentarios (de ser necesarios).

Las RS-MA que abordan más de una comparación principal (ej. varias intervenciones), requieren tablas SoF por separado para cada comparación. Es probable que todos los estudios relevantes para la pregunta de investigación no proporcionen evidencia para cada uno de los desenlaces. Teniendo en cuenta que la mayoría de las RS-MA no abordan de forma adecuada todos los desenlaces relevantes, el proceso GRADE debe soportarse en una o más revisiones sistemáticas.

A continuación, se presentan las tablas SoF elaboradas por los expertos metodológicos (XLM, BB, ML Y BC), y discutidas con todo el equipo elaborador para consensuar el grado de certeza. Se seleccionaron para los temas más relevantes y de acuerdo a su factibilidad. Se utilizó el software GRADE proGDT Academic-User ®.

## SoF 1. ¿Debería usarse Monofilamento (Semmes Weinstein 5,07) de 10 g para diagnosticar neuropatía diabética en personas con diabetes?

<b>Sensibilidad</b>	0,57 a 0,93
<b>Especificidad</b>	0,75 a 1

<b>Prevalencias</b>	23%	40%	50%
---------------------	-----	-----	-----

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes analizados			Exactitud de la prueba CoE
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 23%	probabilidad pre-test de 40%	probabilidad pre-test de 50%	
<b>Verdaderos positivos</b> (pacientes con)	4 estudios 1117 pacientes <sup>1</sup>	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>a</sup>	ninguno	131 a 214	228 a 372	285 a 465	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> MODERADA
<b>Falsos negativos</b> (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								16 a 99	28 a 172	35 a 215	
<b>Verdaderos negativos</b> (pacientes sin)	4 estudios 1117 pacientes <sup>1</sup>	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>a</sup>	ninguno	578 a 770	450 a 600	375 a 500	
<b>Falsos positivos</b> (pacientes clasificados incorrectamente como)								0 a 192	0 a 150	0 a 125	

### Explicaciones

a. Imprecisión: los distintos estudios evaluados presentaron intervalos de confianza amplios para los estimativos de la precisión de la prueba del monofilamento.

### Referencias

1. Feng Y, Schlösser FJ, Sumpio BE. The Semmes Weinstein monofilament examination as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy. J Vasc Surg. 2009 Sep, 50(3):675–82, 682.e1.

## SoF 2. ¿Debería usarse Prueba táctil para diagnosticar neuropatía diabética en personas con diabetes?

Sensibilidad	0,81
Especificidad	0,96

Prevalencias	23%	40%	50%
--------------	-----	-----	-----

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes analizados			Exactitud de la prueba CoE	
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Probabilidad pre-test de 23%	Probabilidad pre-test de 40%	Probabilidad pre-test de 50%		
<b>Verdaderos positivos</b> (pacientes con)	1 estudio 331 pacientes <sup>1</sup>	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	no es serio	serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	186	324	405	⊕⊕○○ <sup>a, b</sup> BAJA	
<b>Falsos negativos</b> (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								44	76	95		
<b>Verdaderos negativos</b> (pacientes sin)	1 estudio 331 pacientes <sup>1</sup>	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	no es serio	serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	739	576	480		⊕⊕○○ <sup>a, b</sup> BAJA
<b>Falsos positivos</b> (pacientes clasificados incorrectamente como)								31	24	20		

### Explicaciones

a. El estudio no utilizó la mejor prueba de referencia disponible.

b. No se reportaron intervalos de confianza.

### Referencias

1. Sharma S, Kerry C, Atkins H, Rayman G. The Ipswich Touch Test: a simple and novel method to screen patients with diabetes at home for increased risk of foot ulceration. Diabet Med. 2014 Sep, 31(9):1100–3.

### SoF 3. ¿Debería usarse Diapasón (método on/off) para diagnosticar neuropatía diabética en personas con diabetes?

Sensibilidad	0,53
Especificidad	0,99

Prevalencias	23%	40%	50%
--------------	-----	-----	-----

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes analizados			Exactitud de la prueba CoE
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Probabilidad pre-test de 23%	Probabilidad pre-test de 40%	Probabilidad pre-test de 50%	
<b>Verdaderos positivos</b> (pacientes con)	1 estudio 478 pacientes <sup>1</sup>	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	no es serio	serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	122	212	265	⊕⊕○○ <sup>a, b</sup> BAJA
<b>Falsos negativos</b> (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								108	188	235	
<b>Verdaderos negativos</b> (pacientes sin)	1 estudio 478 pacientes <sup>1</sup>	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	no es serio	serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	762	594	495	
<b>Falsos positivos</b> (pacientes clasificados incorrectamente como)								8	6	5	

#### Explicaciones

- a. El estudio no evalúa la mejor estrategia de prueba diagnóstica.  
b. El estudio no reporta intervalos de confianza.

#### Referencias

1. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. Diabetes Care. 2001 Feb, 24(2):250–6.

## SoF 4. La atención integral de los pies por un equipo interdisciplinario comparado con ausencia de la intervención o cuidado habitual en personas con neuropatía diabética (con y sin antecedente de UPD).

**Paciente o población:** pacientes con neuropatía diabética (sensitiva, motora y/o autonómica) con o sin antecedente de úlcera de pie diabético.

**Intervención:** atención integral de los pies por un equipo interdisciplinario.

**Comparación:** ausencia de la intervención o cuidado habitual.

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Ausencia de intervención o cuidado habitual.	Atención integral de los pies por un equipo interdisciplinario.	Diferencia		
Ocurrencia de UPD (UPD= úlcera de pie diabético) seguimiento: media 4,6 años Nº de participantes: 308 (1 estudio observacional) <sup>1</sup>	Hubo una incidencia de úlcera menor para aquellos que fueron adherentes al cuidado integral de los pies vs aquellos que no: 0,2% vs 4,4% (p<0,01) en pacientes de bajo riesgo y 0,5% vs 4,3% (p<0,01) en pacientes de alto riesgo.				⊕⊕○○ BAJA	La adherencia a una atención multidisciplinaria podría reducir la ocurrencia de UPD.
Amputación de miembros inferiores seguimiento: media 3 años Nº de participantes: 341 (1 ECA) <sup>2</sup>	Mayor adherencia a la atención multidisciplinaria (al menos 50% de las visitas). Pacientes poco adherentes tuvieron mayor tasa de amputación respecto a los de igual riesgo, pero adherentes (45,5% vs 2,7%, p<0,002).				⊕⊕○○ BAJA <sup>a</sup>	La adherencia a una atención multidisciplinaria podría reducir el riesgo de amputación de miembros inferiores.
Amputación de miembros inferiores seguimiento: media 3 años Nº de participantes: 341 (1 ECA) <sup>3</sup>	La baja adherencia a la atención multidisciplinaria en menos del 50% de las visitas se asoció a mayor tasa de amputación respecto a los de igual riesgo, pero adherentes (45,5% vs 2,7%, p<0,002).				⊕⊕○○ BAJA <sup>a</sup>	La adherencia a una atención multidisciplinaria reduciría el riesgo de amputación de miembros inferiores.
Amputaciones mayores evaluado con: OR Nº de participantes: 1666 (5 estudios observacionales) <sup>4</sup>	OR 0.63 (0.48 a 0.82)	24.1%	16.7% (13.2 a 20.7)	7.4% menos (10,9 menos a 3,4 menos)	⊕⊕○○ BAJA	La adherencia a una atención multidisciplinaria reduciría el riesgo de amputación mayor de miembros inferiores.
Amputaciones menores Nº de participantes: 1578 (4 estudios observacionales) <sup>4</sup>	OR 0.96 (0.75 a 1.22)	26.2%	25.4% (21 a 30.2)	0.8% menos (5,2 menos a 4 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>b</sup>	Existe incertidumbre acerca de si la adherencia a una atención multidisciplinaria reduciría el riesgo de amputación menor de miembros inferiores.

### Explicaciones

a. Muy serio riesgo de sesgo: estudio no controlado, pacientes no cegados, no aclaran pérdidas de seguimiento.

b. Imprecisión: IC95% que incluye la posibilidad de daño y beneficio.

### Referencias

1. Calle-Pascual y colab. (2002). A preventative foot care programme for people with diabetes with different stages of neuropathy. Diabetes Research and Clinical Practice, 57(2), 111–117. doi: 10.1016/s0168-8227(02)00024-4.
2. Dargis V, Pantelejeva O, Jonushaite A, Vileikyte L, Boulton AJ. Benefits of a multidisciplinary approach in the management of recurrent diabetic foot ulceration in Lithuania: a prospective study. Diabetes Care. 1999 Sep; 22(9):1428–31.
3. Armstrong DG, Harkless LB. Outcomes of preventative care in a diabetic foot specialty clinic [Internet]. Vol. 37. The Journal of Foot and Ankle Surgery. 1998. p. 460–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1067-2516\(98\)80022-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1067-2516(98)80022-7).
4. Buggy A, Moore Z. The impact of the multidisciplinary team in the management of individuals with diabetic foot ulcers: a systematic review. J Wound Care. 2017 Jun 2;26(6):324-339. doi: 10.12968/jowc.2017.26.6.324. PMID: 28598756

## SoF 5a. El uso de ortesis (apoyo u otros dispositivos externos de silicona a medida) comparado con ausencia de la intervención o cuidado habitual en personas con neuropatía diabética (sensitiva, motora y/o autonómica) con o sin antecedente de úlcera de pie diabético.

**Paciente o población:** pacientes con neuropatía diabética (sensitiva, motora y/o autonómica) con o sin antecedente de úlcera de pie diabético.

**Intervención:** uso de ortesis (apoyo u otros dispositivos externos de silicona a medida).

**Comparación:** no uso de ortesis.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)	Certeza	Qué pasa
UPD (UPD= úlcera de pie diabético) seguimiento: media 3 meses Nº de participantes: 167 (1 ECA experimento controlado aleatorizado) <sup>1</sup>	El uso de tres tipos de ortesis (correctora, aditiva o protectora) según las características de la deformidad tratada y las condiciones locales + atención estándar vs atención estándar sola (desbridamiento agudo + plantilla suave y calzado extra profundo) mostró menos úlceras: 1,1% vs 15,4% (p<0,001).		⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>a</sup>	La ortesis para las deformaciones de los dedos muy probablemente reduce la ocurrencia de úlceras en personas con neuropatía diabética.

### Explicaciones

a. Riesgo de sesgo: no se describe ocultamiento de la asignación; pacientes y personal de salud no cegado.

### Referencias

1. Scirè, V. y colab. (2009). Effectiveness and Safety of Using Podikon Digital Silicone Padding in the Primary Prevention of Neuropathic Lesions in the Forefoot of Diabetic Patients. Journal of the American Podiatric Medical Association, 99(1), 28–34.

## SoF 5b. El uso de plantillas personalizadas comparado con ausencia de la intervención o cuidado habitual en personas con neuropatía diabética (sensitiva, motora y/o autonómica) con o sin antecedente de úlcera de pie diabético.

**Paciente o población:** personas con neuropatía diabética (sensitiva, motora y/o autonómica) con o sin antecedente de úlcera de pie diabético.

**Intervención:** el uso de plantillas personalizadas.

**Comparación:** no uso de plantillas personalizadas.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)	Certeza	Qué pasa
Úlcera de pie diabético seguimiento: media 18 meses Nº de participantes: 299 (1 ECA) <sup>1</sup>	Plantillas diseñadas para disminuir la fricción del calzado y la presión de la planta del pie + calzado extra profundo, educación y evaluación periódica por podología vs calzado extra profundo, educación y evaluación periódica por podología. El grupo intervención se asoció a incidencia de úlceras vs el grupo estándar: 2% vs 6,7% (p=0,08).		⊕⊕○○ BAJA <sup>a</sup>	Las plantillas diseñadas para disminuir fricciónamiento podrían reducir la ocurrencia de úlcera de pie diabético comparada con plantillas estándar.

### Explicaciones

a. Riesgo de sesgo: no describe claramente randomización y asignación independiente; no estaban cegados los pacientes ni los investigadores; pérdidas de seguimiento significativas.

### Referencias

1. 2012, Lavery LA.y col. Shear reducing insoles to prevent foot ulceration in high-risk diabetic patients. Adv Skin Wound Care 525–6. 25:519–24 quiz.



## SoF 5c. El uso de calzado ancho y profundo u ortopédico comparado con ausencia de la intervención o cuidado habitual en personas con neuropatía diabética (sensitiva, motora y/o autonómica) con antecedente de úlcera de pie diabético.

**Paciente o población:** personas con neuropatía diabética (sensitiva, motora y/o autonómica) con antecedente de úlcera de pie diabético (UPD).

**Intervención:** el uso de calzado ancho y profundo u ortopédico.

**Comparación:** el no uso de calzado ancho y profundo u ortopédico.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)	Certeza	Qué pasa
Recurrencia de úlcera de pie diabético (UPD) seguimiento: media 18 meses Nº de participantes: 171 (1 ECA) <sup>1</sup>	La adherencia a un calzado personalizado con alivio de la presión guiado por la medición de la presión en el zapato al menos el 80% de su actividad (comparado con un calzado personalizado sin dicho alivio) redujo la recurrencia de UPD: 25,7% vs 47,8%; OR 0,38 IC95% 0,15 a 0,99 (p=0,045).		⊕⊕○○ BAJA <sup>a, b</sup>	La adherencia a un calzado ancho y profundo con alivio de la presión podría reducir la recurrencia de UPD.
Recurrencia de úlcera de pie diabético seguimiento: media 12 meses Nº de participantes: 69 (1 ECA) <sup>2</sup>	Los calzados terapéuticos extra profundos con plantillas a medida vs. zapatos habituales, encontraron una proporción menor de pacientes con UPD en el grupo intervención: 27,7% vs. 58,3%; OR 0,26 IC95% 0,2 a 1,54 (p=0,009).		⊕⊕○○ BAJA <sup>a, b</sup>	El calzado terapéutico podría reducir la recurrencia de úlcera comparado con los zapatos habituales.
Recurrencia de úlcera de pie diabético seguimiento: media 6 meses Nº de participantes: 51 (1 ECA) <sup>3</sup>	El calzado terapéutico con suela rígida tipo rocker tuvo recurrencia de UPD n=6 (23%) vs n=16 (64%) del grupo control (calzado terapéutico con suela semi rígida). Entre el grupo con >60% de adherencia al calzado terapéutico, la suela rígida rocker mejoró el tiempo de supervivencia libre de recurrencia de UPD (p=0,019).		⊕⊕○○ BAJA <sup>a, b</sup>	El calzado terapéutico con suela tipo rocker (en mecedora) podría reducir la recurrencia de UPD comparado con calzado terapéutico con suela semi rígida.

### Explicaciones

- a. Riesgo de sesgo: pacientes y personal de salud no cegado.
- b. Imprecisión (TOI).

### Referencias

1. Bus SA, Waaijman R, Arts M, de Haart M, Busch-Westbroek T, van Baal J, et al. Effect of custom-made footwear on foot ulcer recurrence in diabetes: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2013 Dec, 36(12):4109–16.
2. Uccioli L, Faglia E, Monticone G, Favales F, Durola L, Aldeghi A, et al. Manufactured shoes in the prevention of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 1995 Oct; 18(10):1376–8.
3. Mateo López-Moral, José Luis Lázaro-Martínez, Esther García-Morales, Yolanda García-Álvarez 1, Francisco Javier Álvaro-Afonso, Raúl J Molines-Barroso. Clinical efficacy of therapeutic footwear with a rigid rocker sole in the prevention of recurrence in patients with diabetes mellitus and diabetic polyneuropathy: A randomized clinical trial.

## SoF 6. Desbridamiento con hidrogel comparado con cuidado habitual para las UPD

**Paciente o población:** personas con úlceras de pie diabético (UPD).

**Intervención:** desbridamiento con hidrogel.

**Comparación:** cuidado habitual.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin desbridamiento	Con desbridamiento	Diferencia		
Curación de la UPD seguimiento: media 16 semanas Nº de participantes: 198 (3 ECA) <sup>1, b</sup>	<b>RR 1,84</b> (1,30 a 2,60)	27,3%	<b>50,2%</b> (35,5 a 70,9)	<b>22,9% más</b> (8,2 más a 43,6 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	El desbridamiento con hidrogel muy probablemente aumente la tasa de curación de las UPD.

### Explicaciones

a. Riesgo de sesgo: todos los estudios primarios tuvieron alto riesgo de sesgo debido a falta de claridad respecto de la randomización, el enmascaramiento y los ciegos.

b. El grupo control recibió curación con algunas de las siguientes: gasas secas, gasas con solución fisiológica, desbridamiento quirúrgico y descarga.

### Referencias

1. Edwards J, Stapley S. Debridement of diabetic foot ulcers (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews; 2010.

## SoF 7. Desbridamiento quirúrgico comparado con no usarlo para las UPD

**Paciente o población:** personas con úlceras de pie diabético (UPD).

**Intervención:** desbridamiento quirúrgico.

**Comparación:** no usarlo.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin desbridamiento quirúrgico	Con desbridamiento quirúrgico	Diferencia		
Curación de la UPD seguimiento: media 6 meses Nº de participantes: 46 (1 ECA) <sup>1, c, d</sup>	<b>RR 1,21</b> (0,96 a 1,51)	79,2%	<b>95,8%</b> (76 a 100)	<b>16,6% más</b> (3,2 menos a 40,4 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>a, b</sup>	El desbridamiento quirúrgico podría asociarse con una mayor curación de las UPD.

### Explicaciones

a. Riesgo de sesgo: alto riesgo de sesgo debido a la falta de ciegos.

b. Imprecisión: bajo número de eventos e IC95% que incluye la posibilidad de daño y beneficio.

c. El grupo control recibió descarga y gasas con solución fisiológica.

d. El desbridamiento quirúrgico consistió en la resección quirúrgica de la úlcera, incluyendo segmentos óseos comprometidos bajo la lesión.

### Referencias

1. A. Piaggese, E. Schipani, F. Campi, M. Romanelli, F. Baccetti, C. Arvia, R. Navalesi. Conservative Surgical Approach Versus Non-surgical Management for Diabetic Neuropathic Foot Ulcers: a Randomized Trial. Diabet. Med; 1998.

## SoF 8. Colagenasa comparada con productos con plata para las UPD

**Paciente o población:** personas con úlceras de pie diabético (UPD).

**Intervención:** colagenasa.

**Comparación:** productos con plata.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Productos con plata	Colagenasa	Diferencia		
Reducción del tamaño de la UPD seguimiento: media 6 semanas Nº de participantes: 102 (1 ECA) <sup>1,c</sup>	-	La media de reducción del tamaño de la UPD era <b>40%</b>	-	<b>DM 22 % más alto</b> (1,9 menos a 45,9 más alto.)	⊕⊕○○ BAJA <sup>a, b</sup>	La colagenasa podría favorecer el cierre de las UPD comparado con productos con plata.

### Explicaciones

a. Riesgo de sesgo: falta de ciegos.

b. Imprecisión: el IC95% incluye la posibilidad de daño y beneficio.

c. Ambos grupos recibieron desbridamiento cortante al inicio del estudio y luego según criterio en cada visita, todos recibieron dispositivos de descarga. Los productos con plata incluían tres pacientes con sulfadiazina, otros con plata nanocrystalina (11 pacientes), espuma impregnada en plata un paciente, fibras impregnadas en plata, etc.

### Referencias

1. Travis A. Motley, Joseph M. Caporusso, Darrell L. Lange, Robert A. Eichelkraut, David Innes Cargill, Jaime E. Dickerson. Clinical Outcomes for Diabetic Foot Ulcers Treated with Clostridial Collagenase Ointment or with a Product Containing Silver. ADVANCES IN WOUND CARE; 2018.

## SoF 9. Colagenasa comparada con no usarla para las UPD

**Paciente o población:** personas con úlceras de pie diabético (UPD).

**Intervención:** colagenasa.

**Comparación:** no usarla.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Solo desbridamiento cortante	Desbridamiento cortante + colagenasa	Diferencia		
Cambio en el tamaño de la UPD seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes: 48 (1 ECA) <sup>1,c</sup>	-	La media de cambio en el tamaño de la UPD era <b>0,8%</b> .	-	<b>DM 45,7 % más alto.</b>	⊕⊕○○ BAJA <sup>a, b</sup>	El desbridamiento con colagenasa podría favorecer el cierre de la UPD.

### Explicaciones

a. Riesgo de sesgos: falta de ciegos.

b. Imprecisión: bajo número de eventos (TOI).

c. La intervención consistía en desbridamiento cortante y luego colagenasa en el grupo intervención o gasas con solución fisiológica en el control.

### Referencias

1. Arthur Tallis, Travis A. Motley, Robert P. Wunderlich, Jaime E. Dickerson Jr, Curtis Waycaster, Herbert B. Slade. Clinical and Economic Assessment of Diabetic Foot Ulcer Debridement with Collagenase: Results of a Randomized Controlled Study. Clinical Therapeutics; 2013.

## SoF 10. Ácido hialurónico comparado con no usarlo para las UPD

**Población:** personas con úlceras de pie diabético (UPD).

**Intervención:** ácido hialurónico.

**Comparación:** no usarlo.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin ac. hialurónico	Con ac. hialurónico	Diferencia		
Tasa de curación de UDP seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes: 328 (4 ECA) <sup>1, c</sup>	<b>OR 1,71</b> (1,01 a 2.90)	41.3%	<b>54.6%</b> (41.5 a 67.1)	<b>13.3% más</b> (0,2 más a 25,8 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>a, b</sup>	Los apósitos con ácido hialurónico aumentarían la tasa de curación de las úlceras del pie diabético.

### Explicaciones

- Riesgo de sesgo: Los estudios incluidos no eran ciegos y la mitad no realizó análisis por intención de tratar.
- Evidencia indirecta: En la mayoría de los pacientes se utilizó ácido hialurónico en injertos dérmicos.
- El grupo control recibió gasas con parafina o placebo.

### Referencias

- Chao-Pen Chen, Wei Hung, Sheng-Hsuan Lin. Effectiveness of hyaluronic acid for treating diabetic foot: a systematic review and meta-analysis. Dermatologic Therapy; 2014.

## SoF 11. Alginato comparado con no usarlo para las UPD

**Paciente o población:** personas con úlceras de pie diabético (UPD).

**Intervención:** alginato.

**Comparación:** no usarlo.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin alginato	Con alginato	Diferencia		
Tasa de curación de la UPD seguimiento: media 4 semanas Nº de participantes: 77 (1 ECA) <sup>1, c</sup>	<b>RR 1.51</b> (0.82 a 2.78)	28.9%	<b>43.7%</b> (23.7 a 80.5)	<b>14.8% más</b> (5,2 menos a 51,5 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>a, b</sup>	El uso de apósitos con alginato mejoraría la tasa de curación de la UPD.

### Explicaciones

- Riesgo de sesgo: alto riesgo de sesgo por falta de ciegos y alta pérdida de seguimiento.
- Imprecisión: bajo número de eventos.
- El grupo control recibió gasas con vaselina.

### Referencias

- J D Lalau , R Bresson, P Charpentier, V Coliche, S Erlher, G Ha Van, G Magalon, J Martini, Y Moreau, S Pradines, F Rigal, J L Wemeau, J L Richard. Efficacy and Tolerance of Calcium Alginate Versus Vaseline Gauze Dressings in the Treatment of Diabetic Foot Lesions. Diabetes and metabolism; 2002.

## SoF 12. Antimicrobianos tópicos comparado con no usarlos para las UPD

**Paciente o población:** personas con úlceras de pie diabético (UPD).

**Intervención:** antimicrobianos tópicos.

**Comparación:** no usarlos.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin antimicrobianos tópicos	Con antimicrobianos tópicos	Diferencia		
Cierre de la UPD seguimiento: rango 4 a 24 semanas Nº de participantes: 945 (5 ECA) <sup>1, a</sup>	<b>RR 1.28</b> (1.12 a 1.45)	42.5%	<b>54.4%</b> (47.6 a 61.6)	<b>11.9% más</b> (5,1 más a 19,1 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>b</sup>	El uso de antimicrobianos tópicos aumentaría la tasa de curación de las UPD.

### Explicaciones

a. Incluyeron pacientes con úlceras infectadas y no infectadas del pie diabético. Los antimicrobianos tópicos utilizados incluyeron apósitos con plata, apósitos con miel y apósitos con iodopovidona. El grupo control recibió gasas con vaselina, espumas de poliuretano, apósitos absorbentes de celulosa, gasas con solución fisiológica, hidrocolooides y alginato.

b. Riesgo de sesgo muy serio: el estudio con mayor peso en el metaanálisis tenía alto riesgo de sesgo de selección y el resto de los estudios no describían los ciegos ni el enmascaramiento.

### Referencias

1. Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C, Cruciani M, Fiscon M, Xia J. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews; 2017.

## SoF 13. Colágeno comparado con no usarlo para las UPD

**Paciente o población:** personas con úlceras de pie diabético (UPD).

**Intervención:** colágeno.

**Comparación:** no usarlo.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin colágeno	Con colágeno	Diferencia		
Cierre de la UPD seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes: 276 (1 ECA) <sup>1, c</sup>	<b>RR 1.31</b> (0.93 a 1.84)	28.3%	<b>37.0%</b> (26.3 a 52)	<b>8.8% más</b> (2 menos a 23,7 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>a, b</sup>	El uso de colágeno mejoraría la tasa de curación de las UPD.

### Explicaciones

a. Riesgo de sesgo: alta pérdida de seguimiento.

b. Imprecisión: el IC95% incluye la posibilidad de daño y beneficio.

c. El grupo intervención utilizó un compuesto estéril liofilizado de colágeno y celulosa y el grupo control gasas con solución fisiológica.

### Referencias

1. Veves A, Sheehan P, Pham HT. A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. Arch Surg; 2002.

## SoF 14. Miel tópica comparado con no usarla para las UPD

**Paciente o población:** personas con úlceras de pie diabético (UPD).

**Intervención:** miel tópica.

**Comparación:** no usarla.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin miel tópica	Con miel tópica	Diferencia		
Cierre de la UPD seguimiento: rango 4 a 17 semanas Nº de participantes: 616 (5 ECA) <sup>1, a</sup>	<b>OR 1.85</b> (1.28 a 2.68)	66.0%	<b>78.2%</b> (71.3 a 83.9)	<b>12.2% más</b> (5,3 más a 17,9 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>b</sup>	El uso de apósitos con miel muy probablemente mejoré la tasa de curación de las UPD.

### Explicaciones

a. La miel que utilizaron en los estudios primarios incluían miel pura no estéril, jalea real estéril al 5%, miel de manuka con alginato de sodio, apósitos con miel, miel de manuka sola y miel “beri” de Pakistán irradiada. El grupo control recibió gasas con solución fisiológica o soluciones con iodopovidona.

b. Riesgo de sesgo: falta de ciegos y enmascaramiento en los estudios primarios.

### Referencias

1. Cui Wang, Min Guo, Nan Zhang, Gongchao Wang. Effectiveness of honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Clinical Practice*; 2019.

## SoF 15. Espumas de poliuretano comparado con no usarlas para las UPD

**Paciente o población:** personas con úlceras de pie diabético (UPD).

**Intervención:** espumas de poliuretano.

**Comparación:** no usarlas.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin espumas de poliuretano	Con espumas de poliuretano	Diferencia		
Cierre de la UPD seguimiento: media 10 semanas Nº de participantes: 49 (2 ECA) <sup>1, c</sup>	<b>RR 2.03</b> (0.91 a 4.55)	25.0%	<b>50.7%</b> (22.8 a 100)	<b>25.7% más</b> (2,2 menos a 88,8 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>a, b</sup>	Las espumas de poliuretano mejorarían la tasa de curación de las UPD.

### Explicaciones

a. Riesgo de sesgo: los estudios incluidos tuvieron alto riesgo de sesgo en la randomización, enmascaramiento y ciegos.

b. Imprecisión: bajo número de eventos e IC95% que incluye la posibilidad de daño y beneficio.

c. El grupo control utilizó gasas con solución fisiológica.

### Referencias

1. Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S, Speak K. Foam dressings for healing diabetic foot ulcers (Review). *Cochrane Database of Systematic Review*; 2013.

## SoF 16. Hidrogel comparado con no usarlo para las UPD

**Paciente o población:** personas con úlceras de pie diabético (UPD).

**Intervención:** hidrogel.

**Comparación:** no usarlo.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin hidrogel	Con hidrogel	Diferencia		
Cierre de la UPD seguimiento: media 16 semanas Nº de participantes: 198 (3 ECA) <sup>1, c</sup>	<b>RR 1,80</b> (1,27 a 2,50)	28,3%	<b>50,9%</b> (35,9 a 70,7)	<b>22,6% más</b> (7,6 más a 42,4 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>a, b</sup>	Los apósitos con hidrogel mejorarían la tasa de cierre de la UPD comparados con apósitos básicos de contacto.

### Explicaciones

a. Riesgo de sesgo: los ECA incluidos no reportaron especificaciones acerca de la aleatorización, enmascaramiento ni presencia de ciegos.

b. Imprecisión: bajo número de eventos (TOI).

c. Los apósitos básicos comparados fueron gasas con solución fisiológica en la mayoría y unos pocos pacientes recibieron gasas secas.

### Referencias

1. Saco, Michael Howe, Nicole Nathoo, Rajiv. Comparing the efficacies of alginate, foam, hydrocolloid, hydrofiber, and hydrogel dressings in the management of diabetic foot ulcers and venous leg ulcers: a systematic review and meta-analysis examining how to dress for success. *Dermatology Online Journal*; 2016.

## SoF 17. Iodo cadexómero comparado con no usarlo para las UPD

**Paciente o población:** personas con úlceras de pie diabético (UPD).

**Intervención:** iodo cadexómero.

**Comparación:** no usarlo.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin iodo cadexómero	Con iodo cadexómero	Diferencia		
Cierre de la UPD seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes: 41 (1 ECA) <sup>1, c</sup>	<b>RR 0.80</b> (0.49 a 1.30)	68.4%	<b>54.7%</b> (33.5 a 88.9)	<b>13,7% menos</b> (34,9 menos a 20,5 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a, b</sup>	Existe incertidumbre acerca del efecto del iodo cadexómero para la curación de las UPD.

### Explicaciones

a. Riesgo de sesgo: falta de ciegos.

b. Imprecisión muy seria: bajo número de eventos e IC95% que incluye la posibilidad de daño y beneficio.

c. El grupo control recibió gasas con solución fisiológica, solución de gentamicina o estreptoquinasa.

### Referencias

1. J Apelqvist, G Ragnarson Tennvall. Cavity Foot Ulcers in Diabetic Patients: A Comparative Study of Cadexomer Iodine Ointment and Standard Treatment. An Economic Analysis Alongside a Clinical Trial. *Acta dermatovenereologica*; 1996.

## SoF 18. Hidrocoloide comparado con alginato para las UPD

**Paciente o población:** personas con úlceras de pie diabético (UPD).

**Intervención:** hidrocoloide.

**Comparación:** alginato.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Alginato	Hidrocoloide	Diferencia		
Curación de la UPD seguimiento: media 8 semanas Nº de participantes: 134 (1 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 1.40</b> (0.79 a 2.47)	22.4%	<b>31.3%</b> (17.7 a 55.3)	<b>9.0% más</b> (4,7 menos a 32,9 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>a, b</sup>	El uso de hidrocoloide sería similar al alginato para la curación de las UPD.

### Explicaciones

a. Riesgo de sesgo: el estudio no es claro acerca de la randomización, enmascaramiento ni ciegos.

b. Imprecisión: bajo número de eventos.

### Referencias

1. Jude EB, Apelqvist, Spraul M, Martini J. Prospective randomized controlled study of Hydrofiber dressing containing ionic silver or calcium alginate dressings in nonischaemic diabetic foot ulcers. Diabetic medicine; 2007.

## SoF 19. Hidrocoloide comparado con apósitos iodados para las UPD

**Paciente o población:** personas con úlceras de pie diabético (UPD).

**Intervención:** hidrocoloide.

**Comparación:** apósitos iodados.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin hidrocoloide	Con hidrocoloide	Diferencia		
Curación de la UPD seguimiento: media 24 semanas Nº de participantes: 211 (1 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 1.00</b> (0.74 a 1.34)	44.4%	<b>44.4%</b> (32.9 a 59.6)	<b>0.0% menos</b> (11,6 menos a 15,1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>a</sup>	El uso de hidrocoloides probablemente sea similar al uso de apósitos iodados para la curación de las UPD.

### Explicaciones

a. Riesgo de sesgo: falta de ciegos.

### Referencias

1. Jeffcoate WJ, Price PE, Phillips CJ, Game FL, Mudge E, Davies S, et al. Randomised controlled trial of the use of three dressing preparations in the management of chronic ulceration of the foot in diabetes. Health Technology Assessment; 2009.



## SoF 20. Hidrocoloide comparado con espumas para las UPD

**Paciente o población:** personas con úlceras de pie diabético (UPD).

**Intervención:** hidrocoloide.

**Comparación:** espumas.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin hidrocoloide	Con hidrocoloide	Diferencia		
Curación de la UPD seguimiento: media 16 semanas Nº de participantes: 40 (1 ECA) <sup>1, c</sup>	<b>RR 1,14</b> (0,80 a 1,64)	70,0%	<b>79,8%</b> (56 a 100)	<b>9,8% más</b> (14 menos a 44,8 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>a, b</sup>	El uso de hidrocoloide sería similar a las espumas para la curación de las UPD.

### Explicaciones

a. Riesgo de sesgo: falta de ciegos y pérdida de seguimiento.

b. Imprecisión: bajo número de eventos.

c. Usaban el apósito "allevyn" que es un apósito hidrocélular que tiene una capa superficial de poliuretano.

### Referencias

1. Clever HU, Dreyer M. Comparing two wound dressings for the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. Proceedings of the 5th European Conference on Advances in Wound Management; 1995.

## SoF 21. Descarga con bota de yeso de contacto total comparado con apósitos con solución fisiológica para las UPD de ubicación plantar

**Paciente o población:** personas con úlceras de pie diabético (UPD).

**Intervención:** descarga con bota de yeso de contacto total.

**Comparación:** apósitos con solución fisiológica.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin bota de yeso de contacto total	Con bota de yeso de contacto total	Diferencia		
Cierre de la UPD seguimiento: media 13 semanas Nº de participantes: 40 (1 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 2.87</b> (1.46 a 5.63)	31.6%	<b>90.6%</b> (46.1 a 100)	<b>59.1% más</b> (14,5 más a 146,2 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	El uso de dispositivos no removibles de descarga muy probablemente mejore la tasa de curación de úlceras.

### Explicaciones

a. Riesgo de sesgo: estudio abierto no ciego.

### Referencias

1. Mueller MJ, Diamond JE, Sinacore DR, Delitto A, Blair VP 3rd, Drury DA, et al. Total contact casting in treatment of diabetic plantar ulcers. Diabetes care; 1989.

## SoF 22. Descarga con bota de yeso de contacto total comparado con bota walker con uso no removible para UPD

**Paciente o población:** personas con úlceras de pie diabético (UPD).

**Intervención:** yeso de contacto total.

**Comparación:** bota walker con uso no removible.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		bota walker con uso no removible	bota de yeso de contacto total	Diferencia		
Cierre de la UPD seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes: 41 (1 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 0,93</b> (0,67 a 1,29)	81,0%	<b>75,3%</b> (54,2 a 100)	<b>5,7% menos</b> (26,7 menos a 23,5 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a, b</sup>	El uso de yeso de contacto total y la bota walker con uso no removible muy probablemente sean similares para la tasa de curación de las UPD.

### Explicaciones

a. Riesgo de sesgo por elevada pérdida de seguimiento y no aclara si la asignación de desenlaces fue ciega.

b. la imprecisión en este caso se considera que se comparan dos intervenciones equiparables, por lo que no se le resta certeza a la calidad de evidencia.

### Referencias

1. Ira A Katz, Anthony Harlan, Bresta Miranda-Palma, Luz Prieto-Sanchez, David G Armstrong, John H Bowker, Mark S Mizel, Andrew J M Boulton. A Randomized Trial of Two Irremovable Off-Loading Devices in the Management of Plantar Neuropathic Diabetic Foot Ulcers. Diabetes care; 2005.

## SoF 23. Descarga con bota de yeso de contacto total comparado con dispositivo removible para UPD de ubicación plantar

**Paciente o población:** personas con úlceras de pie diabético (UPD) de ubicación plantar.

**Intervención:** bota de yeso de contacto total.

**Comparación:** dispositivo removible.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Dispositivo removible	Yeso de contacto total	Diferencia		
Curación de UPD seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes: 230 (5 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 1,17</b> (1,01 a 1,36)	67,5%	<b>79,0%</b> (68,2 a 91,8)	<b>11,5% más</b> (0,7 más a 24,3 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	La bota del yeso de contacto total comparado con dispositivos removibles de descarga probablemente aumente el número de úlceras curadas.

### Explicaciones

a. Riesgo de sesgo: los 5 ECA tuvieron alto riesgo de sesgo debido a que fueron estudios no ciegos, sin información sobre el enmascaramiento.

### Referencias

1. Lewis J, Lipp A. Pressure-relieving interventions for treating diabetic foot ulcers (Review). The Cochrane Library; 2013.

## SoF 24. Ácido tióctico (ac. alfa lipoico) comparado con placebo para neuropatía diabética dolorosa

Paciente o población: personas con neuropatía diabética dolorosa.

Intervención: Ácido tióctico (ac. alfa lipoico).

Comparación: placebo.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin ac. tióctico	Con ac. tióctico	Diferencia		
Puntaje total de síntomas ( <i>Total Symptom Score TSS</i> ) Evaluado con: entumecimiento, quemazón, dolor y parestesia Seguimiento: 3 semanas Nº de participantes: 1258 (4 ECA) <sup>1, a</sup>	La diferencia relativa en el puntaje total de síntomas (TSS) a favor del ácido tióctico versus placebo fue del 24,1% (IC95% 13,5 a 33,4).				⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>b</sup>	El ácido tióctico probablemente mejore el puntaje total de síntomas (TSS) comparado con placebo en pacientes con neuropatía diabética dolorosa.
Puntaje total de síntomas (TSS) Evaluado con: entumecimiento, quemazón, dolor y parestesia Seguimiento: 3 semanas Nº de participantes: 672 (4 ECA) <sup>2, a</sup>	-			DM <b>2.26 menor</b> (3.12 menos a 1.41 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>b</sup>	El ácido tióctico probablemente mejore el puntaje total de síntomas (TSS) comparado con placebo en pacientes con neuropatía diabética dolorosa.
Trastornos del ritmo Evaluado con: desde palpitaciones hasta arritmias Seguimiento: 4 años Nº de participantes: 456 (1 ECA) <sup>3</sup>	<b>RR 2.59</b> (1.03 a 6.51)	2.7%	<b>6.9%</b> (2.7 a 17.4)	<b>4.2% más</b> (0.1 más a 14.7 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>c, d</sup>	El ácido tióctico podría aumentar la incidencia de trastornos del ritmo cardíaco en pacientes con neuropatía diabética dolorosa.

### Explicaciones

a. Puntaje 0 a 14,64. Cuanto menor puntaje, menos síntomas referidos por el paciente.

b. Riesgo de sesgo: elevada tasa de pérdida en el seguimiento.

c. Riesgo de sesgo: pérdida en el seguimiento mayor al 40%.

d. Imprecisión: pocos eventos.

### Referencias

1. D. Ziegler, H. Nowak, P. Kempler, P. Vargha and P. A. Low. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine*; 2004.
2. Gerritje S. Mijnhout, Boudewijn J. Kollen, Alaa Alkhalaf, Nanno Kleefstra and Henk J. G. Bil. Alpha Lipoic Acid for Symptomatic Peripheral Neuropathy in Patients with Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Endocrinology*; 2012.
3. Dan Ziegler, Phillip A Low, William J Litchy, Andrew J M Boulton, Aaron I Vinik, Roy Freeman, Rustem Samigullin, Hans Tritschler, Ullrich Munzel, Joachim Maus, Klemens Schütte, Peter J Dyck. Efficacy and safety of antioxidant treatment with  $\alpha$ -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*; 2011.

## SoF 25a. Pregabalina 300 mg comparado con placebo para personas con neuropatía diabética dolorosa

**Paciente o población:** personas con neuropatía diabética dolorosa.

**Intervención:** pregabalina 300 mg.

**Comparación:** placebo.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin pregabalina	Con pregabalina	Diferencia		
Reducción del dolor al menos un 30% seguimiento: media 8 semanas Nº de participantes: 2320 (8 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 1,11</b> (1,01 a 1,21)	42,0%	<b>46,6%</b> (42,4 a 50,8)	<b>4,6% más</b> (0,4 más a 8,8 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>a</sup>	Pregabalina 300 mg muy probablemente sea superior al placebo para reducción del dolor al menos un 30% en personas con neuropatía diabética dolorosa.
Reducción del dolor al menos un 50% seguimiento: media 8 semanas Nº de participantes: 2931 (11 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 1,30</b> (1,15 a 1,46)	28,6%	<b>37,2%</b> (32,9 a 41,8)	<b>8,6% más</b> (4,3 más a 13,2 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>a</sup>	Pregabalina 300 mg muy probablemente sea superior al placebo para reducción del dolor al menos un 50% en personas con neuropatía diabética dolorosa.
Impresión global de cambio (mejor o mucho mejor) seguimiento: media 8 semanas Nº de participantes: 1050 (5 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 1,75</b> (1,51 a 2,03)	30,3%	<b>53,1%</b> (45,8 a 61,6)	<b>22,7% más</b> (15,5 más a 31,2 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>a</sup>	Pregabalina 300 mg muy probablemente mejore la impresión global de cambio comparada con el placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa.
Abandono por cualquier causa seguimiento: media 8 semanas Nº de participantes: 2823 (12 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 1,06</b> (0,91 a 1,24)	16,9%	<b>17,9%</b> (15,4 a 21)	<b>1,0% más</b> (1,5 menos a 4,1 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>b, c</sup>	Pregabalina 300 mg podría ser similar a placebo para abandono/retiro por cualquier causa, en personas con neuropatía diabética dolorosa.
Abandono por falta de eficacia seguimiento: media 8 semanas Nº de participantes: 2430 (10 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 0,65</b> (0,39 a 1,09)	2,8%	<b>1,8%</b> (1,1 a 3,1)	<b>1,0% menos</b> (1,7 menos a 0,3 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>b, c</sup>	Pregabalina 300 mg podría tener menos abandono/retiro por falta de eficacia comparado con el placebo.
Abandono por eventos adversos seguimiento: media 8 semanas Nº de participantes: 3384 (13 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 1,61</b> (1,24 a 2,09)	5,1%	<b>8,2%</b> (6,3 a 10,6)	<b>3,1% más</b> (1,2 más a 5,5 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>b</sup>	Pregabalina 300 mg muy probablemente aumente el abandono/retiro por eventos adversos comparada con el placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa.
Somnolencia seguimiento: media 8 semanas Nº de participantes: 3315 (12 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 3,34</b> (2,62 a 4,26)	3,1%	<b>10,2%</b> (8 a 13,1)	<b>7,2% más</b> (5 más a 10 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>b</sup>	Pregabalina 300 mg muy probablemente aumente la somnolencia comparada con el placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa.
Mareos seguimiento: media 8 semanas Nº de participantes: 3315 (12 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 3,52</b> (2,86 a 4,35)	3,1%	<b>10,8%</b> (8,8 a 13,3)	<b>7,7% más</b> (5,7 más a 10,3 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>b</sup>	Pregabalina 300 mg muy probablemente aumente los mareos comparada con el placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa.

### Explicaciones

a. Riesgo de sesgo por imputación de datos faltantes, uso de LOCF Last-Observation-Carried-Forward.

b. Sesgo de reporte.

c. Imprecisión: los extremos del IC95% comprenden la posibilidad de beneficio como de daño.

### Referencias

1. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jan 23; 1:CD007076.

## SoF 25b. Pregabalina 600mg comparado con placebo para personas con neuropatía diabética dolorosa

**Paciente o población:** personas con neuropatía diabética dolorosa.

**Intervención:** pregabalina 600mg.

**Comparación:** placebo.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin pregabalina	Con pregabalina	Diferencia		
Reducción del dolor al menos un 30% Seguimiento: media 8 semanas Nº de participantes: 789 (3 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 1,33</b> (1,16 a 1,51)	46,9%	<b>62,3%</b> (54,4 a 70,8)	<b>15,5% más</b> (7,5 más a 23,9 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	Pregabalina 600 mg muy probablemente sea superior al placebo para reducción del dolor al menos un 30% en personas con neuropatía diabética dolorosa.
Reducción del dolor al menos un 50% Seguimiento: media 8 semanas Nº de participantes: 1360 (6 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 1,61</b> (1,37 a 1,88)	25,3%	<b>40,8%</b> (34,7 a 47,6)	<b>15,5% más</b> (9,4 más a 22,3 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	Pregabalina 600 mg muy probablemente sea superior al placebo para reducción del dolor al menos un 50% en personas con neuropatía diabética dolorosa.
Impresión global de cambio (mejor o mucho mejor) Seguimiento: media 8 semanas Nº de participantes: 537 (3 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 1,82</b> (1,50 a 2,21)	33,0%	<b>60,0%</b> (49,5 a 72,9)	<b>27,0% más</b> (16,5 más a 39,9 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	Pregabalina 600 mg muy probablemente mejore la impresión global de cambio comparada con el placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa.
Abandono por cualquier causa Seguimiento: media 8 semanas Nº de participantes: 1669 (8 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 4,29</b> (2,94 a 6,26)	23,2%	<b>99,5%</b> (68,2 a 100)	<b>76,3% más</b> (45 más a 122 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>b</sup>	Pregabalina 600 mg muy probablemente aumente la tasa de abandono/retiro por cualquier causa comparada con el placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa.
Abandono por falta de eficacia Seguimiento: media 8 semanas Nº de participantes: 879 (5 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 0,51</b> (0,28 a 0,93)	6,8%	<b>3,5%</b> (1,9 a 6,4)	<b>3,4% menos</b> (4,9 menos a 0,5 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>b</sup>	Pregabalina 600 mg muy probablemente disminuya el abandono/retiro por falta de eficacia comparada con el placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa.
Abandono por eventos adversos Seguimiento: media 8 semanas Nº de participantes: 1669 (8 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 2,65</b> (1,92 a 3,65)	5,6%	<b>15,0%</b> (10,8 a 20,6)	<b>9,3% más</b> (5,2 más a 15 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>b</sup>	Pregabalina 600 mg muy probablemente aumente el abandono/retiro por eventos adversos comparada con el placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa.
Somnolencia Seguimiento: media 8 semanas Nº de participantes: 1501 (7 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 4,24</b> (2,94 a 6,26)	4,5%	<b>19,2%</b> (13,3 a 28,3)	<b>14,7% más</b> (8,8 más a 23,8 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>b</sup>	Pregabalina 600 mg muy probablemente aumente la somnolencia comparada con el placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa.
Mareos Seguimiento: media 8 semanas Nº de participantes: 1885 (8 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 5,60</b> (4,06 a 7,72)	4,4%	<b>24,5%</b> (17,8 a 33,8)	<b>20,1% más</b> (13,4 más a 29,4 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>b</sup>	Pregabalina 600 mg muy probablemente aumente los mareos comparada con el placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa.

### Explicaciones

a. Riesgo de sesgo por imputación de datos faltantes, uso de LOCF Last-Observation-Carried-Forward.

b. Sesgo de reporte.

### Referencias

1.Zhang S-S, Wu Z, Zhang L-C, Zhang Z, Chen R-P, Huang Y-H, et al. Efficacy and safety of pregabalin for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. Acta Anaesthesiol Scand. 2015 Feb; 59(2):147-59.

## SoF 26a. Duloxetina 60 mg comparado con placebo para personas con neuropatía diabética dolorosa

**Paciente o población:** personas con neuropatía diabética dolorosa.

**Intervención:** duloxetina 60 mg.

**Comparación:** placebo.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin duloxetina	Con duloxetina	Diferencia		
Reducción del dolor al menos un 30% seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes: 799 (4 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 1,53</b> (1,33 a 1,75)	41,1%	<b>62,8%</b> (54,6 a 71,8)	<b>21,8% más</b> (13,5 más a 30,8 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	Duloxetina 60 mg/día muy probablemente sea superior al placebo para reducir el dolor en al menos un 30%, en personas con neuropatía diabética dolorosa.
Reducción del dolor al menos un 50% seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes: 908 (4 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 1,73</b> (1,44 a 2,08)	25,7%	<b>44,4%</b> (37 a 53,4)	<b>18,7% más</b> (11,3 más a 27,7 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	Duloxetina 60 mg/día muy probablemente sea superior al placebo para reducción del dolor al menos un 50% en personas con neuropatía diabética dolorosa.
Impresión global de cambio seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes: 1018 (5 ECA) <sup>1</sup>	-	-	-	<b>DM 0,6 menor</b> (0,77 menos a 0,44 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	Duloxetina 60 mg/día muy probablemente mejore la impresión global del paciente comparado con placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa.
Calidad del sueño relacionada con el dolor seguimiento: mediana 12 semanas Nº de participantes: 664 (3 ECA) <sup>1</sup>	-	-	-	<b>DM 0,92 menor</b> (1,27 menos a 0,57 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	Duloxetina 60 mg/día muy probablemente mejore la calidad del sueño relacionada con el dolor comparado con el placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa.
Abandono por evento adverso seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes: 4837 (14 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 1,95</b> (1,60 a 2,37)	5,6%	<b>10,8%</b> (8,9 a 13,2)	<b>5,3% más</b> (3,3 más a 7,6 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Duloxetina 60 mg/día aumenta la tasa de abandono por evento adverso comparado con el placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa.
Evento adverso severo seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes: 4842 (14 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 0,89</b> (0,60 a 1,32)	2,1%	<b>1,8%</b> (1,2 a 2,7)	<b>0,2% menos</b> (0,8 menos a 0,7 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>b</sup>	Duloxetina 60mg/día muy probablemente no aumente la incidencia de eventos adversos severos con respecto al placebo.
Somnolencia seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes: 2678 (8 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 2,94</b> (2,17 a 3,97)	4,1%	<b>12,0%</b> (8,9 a 16,3)	<b>7,9% más</b> (4,8 más a 12,2 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Duloxetina 60 mg/día aumenta la incidencia de somnolencia comparado con el placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa.

### Explicaciones

a. Riesgo de sesgo: elevada tasa de abandono.

b. Imprecisión: los extremos del IC95% comprenden la posibilidad de beneficio como de daño.

### Referencias

1. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 3;(1):CD007115.

## SoF 26b. Duloxetina 120 mg comparado con placebo para personas con neuropatía diabética dolorosa

**Paciente o población:** personas con neuropatía diabética dolorosa.

**Intervención:** duloxetina 120 mg.

**Comparación:** placebo.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin duloxetina	Con duloxetina	Diferencia		
Reducción del dolor al menos un 30% seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes: 659 (4 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 1,38</b> (1,21 a 1,58)	49,1%	<b>67,7%</b> (59,4 a 77,6)	<b>18,7% más</b> (10,3 más a 28,5 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	Duloxetina 120 mg/día muy probablemente sea superior al placebo para reducir el dolor al menos un 30% en personas con neuropatía diabética dolorosa.
Reducción del dolor al menos un 50% seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes: 870 (4 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 1,46</b> (1,08 a 1,97)	34,3%	<b>50,0%</b> (37 a 67,5)	<b>15,8% más</b> (2,7 más a 33,2 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	Duloxetina 120 mg/día muy probablemente sea superior al placebo para reducir el dolor al menos un 50% en personas con neuropatía diabética dolorosa.
Impresión global de cambio seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes: 870 (4 ECA) <sup>1</sup>	-	--	-	<b>DM 0,54 menos</b> (0,73 menos a 0,35 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	Duloxetina 120 mg/día muy probablemente mejore la impresión global de cambio comparada con el placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa.
Calidad del sueño relacionada con el dolor seguimiento: mediana 12 semanas Nº de participantes: 664 (3 ECA) <sup>1</sup>	-	--	-	<b>DM 1,1 menos</b> (1,45 menos a 0,75 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	Duloxetina 120 mg/día muy probablemente mejore la calidad del sueño relacionada con el dolor comparado con el placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa.
Abandono por evento adverso seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes: 1462 (7 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 2,30</b> (1,74 a 3,04)	8,5%	<b>19,5%</b> (14,8 a 25,8)	<b>11,0% más</b> (6,3 más a 17,3 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Duloxetina 120 mg/día aumenta el abandono por eventos adversos comparada con el placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa.
Evento adverso severo seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes: 1257 (14 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 0,59</b> (0,25 a 1,35)	2,2%	<b>1,3%</b> (0,6 a 3)	<b>0,9% menos</b> (1,7 menos a 0,8 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>b</sup>	Duloxetina 120 mg/día no aumenta los eventos adversos severos con respecto a placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa.
Somnolencia seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes: 787 (4 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 4,76</b> (2,93 a 7,74)	4,6%	<b>21,9%</b> (13,5 a 35,6)	<b>17,3% más</b> (8,9 más a 31 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Duloxetina 120 mg/día aumenta la tasa de somnolencia comparada con el placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa.

### Explicaciones

a. Riesgo de sesgo: elevada tasa de abandono.

b. Imprecisión: los extremos del IC95% comprenden la posibilidad de beneficio como de daño.

### Referencias

1. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 3;(1):CD007115.

## SoF 27. Gabapentina 1200 mg diarios o más comparado con placebo para personas con neuropatía diabética dolorosa

**Paciente o población:** personas con neuropatía diabética dolorosa.

**Intervención:** gabapentina 1200 mg diarios o más.

**Comparación:** placebo.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin gabapentina	Con gabapentina	Diferencia		
Reducción del dolor al menos un 50% Seguimiento: media 10 semanas Nº de participantes: 1277 (6 ECA) <sup>1, a</sup>	<b>RR 1,9</b> (1,5 a 2,3)	21,1%	<b>40,1%</b> (31,6 a 48,5)	<b>19,0% más</b> (10,5 más a 27,4 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>b</sup>	La gabapentina muy probablemente alivie el dolor al menos en un 50% de la neuropatía diabética dolorosa comparado con placebo.
Reducción del dolor al menos un 30% Seguimiento: media 10 semanas Nº de participantes: 810 (2 ECA) <sup>1, a</sup>	<b>RR 1,2</b> (1,1 a 1,5)	11,5%	<b>13,8%</b> (12,6 a 17,2)	<b>2,3% más</b> (1,1 más a 5,7 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>b</sup>	La gabapentina muy probablemente alivie el dolor al menos en un 30% de la neuropatía diabética dolorosa comparado con placebo.
Impresión global de cambio (mucho mejor) (PGIC) Seguimiento: media 10 semanas Nº de participantes: 408 (2 ECA) <sup>1, a</sup>	<b>RR 1,9</b> (1,3 a 3,0)	13,9%	<b>26,5%</b> (18,1 a 41,8)	<b>12,5% más</b> (4,2 más a 27,8 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>b</sup>	La gabapentina muy probablemente mejore la impresión global de cambio (mucho mejor) de la neuropatía diabética dolorosa comparado con placebo.
Abandonos por todas las causas Seguimiento: mediana 10 semanas Nº de participantes: 4617 (22 ECA) <sup>1, a</sup>	<b>RR 1,03</b> (0,92 a 1,16)	18,7%	<b>19,3%</b> (17,2 a 21,7)	<b>0,6% más</b> (1,5 menos a 3 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>b, c</sup>	Gabapentina 1200 mg muy probablemente sea similar a placebo para abandono por cualquier causa en personas con neuropatía diabética dolorosa.
Abandono por evento adverso Seguimiento: mediana 10 semanas Nº de participantes: 4346 (22 ECA) <sup>1, a</sup>	<b>RR 1,38</b> (1,14 a 1,67)	8,0%	<b>11,1%</b> (9,2 a 13,4)	<b>3,1% más</b> (1,1 más a 5,4 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>b</sup>	Gabapentina 1200 mg muy probablemente aumente el abandono/retiro por eventos adversos comparada con el placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa.
Abandono por falta de eficacia Seguimiento: mediana 15 semanas Nº de participantes: 3559 (15 ECA) <sup>1, a</sup>	<b>RR 0,57</b> (0,37 a 0,88)	3,2%	<b>1,8%</b> (1,2 a 2,8)	<b>1,4% menos</b> (2 menos a 0,4 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>b</sup>	Gabapentina 1200 mg muy probablemente disminuya el abandono por falta de efectividad comparada con el placebo en personas con neuropatía diabética dolorosa.

### Explicaciones

a. La dosis máxima tolerada, probada en pocos pacientes, fue de 3.600 mg/día.

b. Riesgo de sesgo por imputación de datos faltantes, uso de LOCF Last-Observation-Carried-Forward.

c. Imprecisión: los extremos del IC95% comprenden la posibilidad de beneficio como de daño.

### Referencias

1. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jun 9; 6:CD007938.



## SoF 28. Amitriptilina comparado con placebo para personas con neuropatía diabética dolorosa

**Paciente o población:** personas con neuropatía diabética dolorosa.

**Intervención:** amitriptilina.

**Comparación:** placebo.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin amitriptilina	Con amitriptilina	Diferencia		
Reducción del dolor Seguimiento: media 6 semanas Nº de participantes: (5 ECA) <sup>1</sup>	Los estudios muestran una reducción del dolor con respecto a placebo. Por las diferentes mediciones del resultado, no fue posible agrupar los resultados.				⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	La amitriptilina muy probablemente reduzca el dolor en pacientes con neuropatía diabética dolorosa comparado con placebo.
Evento adverso Seguimiento: media 6 semanas Nº de participantes: 519 (6 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 1,54</b> (1,32 a 1,81)	35,6%	<b>54,8%</b> (47 a 64,4)	<b>19,2% más</b> (11,4 más a 28,8 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	La amitriptilina aumenta los eventos adversos en pacientes con neuropatía diabética dolorosa comparado con placebo.
Abandono por eventos adversos Seguimiento: media 6 semanas Nº de participantes: 303 (3 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 2,23</b> (1,11 a 4,45)	6,9%	<b>15,5%</b> (7,7 a 30,9)	<b>8,5% más</b> (0,8 más a 24 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	La amitriptilina muy probablemente aumente la tasa de abandono por eventos adversos en pacientes con neuropatía diabética dolorosa comparado con placebo.
Abandono por todas las causas Seguimiento: rango 6 a 9 semanas Nº de participantes: 252 (2 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 1,31</b> (0,81 a 2,12)	18,2%	<b>23,8%</b> (14,7 a 38,5)	<b>5,6% más</b> (3,5 menos a 20,4 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>b</sup>	La amitriptilina podría aumentar la tasa de abandono por todas las causas en pacientes con neuropatía diabética dolorosa comparado con placebo.

### Explicaciones

a. Tamaño de los estudios con pocos pacientes.

b. Los estudios presentan pocos eventos y los extremos del IC95% comprenden la posibilidad de beneficio como de daño.

### Referencias

1. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wien PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews; 2015.

## SoF 29. Opioides comparado con comparador activo en personas con dolor crónico

**Paciente o población:** personas con dolor crónico.

**Intervención:** opioides.

**Comparación:** comparador activo.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Con comparador activo	Con opioides	Diferencia		
Adicción Nº de participantes: 22278 (9 estudios observacionales) <sup>1, a</sup>	El riesgo de adicción a los opioides es de 5.5% (IC95% 3.91 a 7.03%).				⊕⊕○○ BAJA	El uso de opioides aumentaría la tasa de adicción en pacientes con dolor crónico no asociado al cáncer.
Sobredosis fatal seguimiento: 2,6 años Nº de participantes: 285520 (1 estudio observacional) <sup>2</sup>	Las tasas anuales estimadas de sobredosis fatales fueron 0.10%, 0.14%, 0.18% y 0.23% en pacientes recibiendo <20 mg de equivalente de morfina por día, 20-49 mg/día, 50-99 mg/día y > 100 mg por día respectivamente.				⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>c</sup>	La terapia con opioides probablemente aumente el riesgo de sobredosis fatal.
Sobredosis no fatal seguimiento: 10 años Nº de participantes: 9940 (1 estudio observacional) <sup>1, b</sup>	Las tasas anuales estimadas de sobredosis fueron 0.2%, 0.7% y 1.8% entre los pacientes que recibieron menos de 20 mg/día, 50 a 99 mg/día, y más de 100 mg/día de opioides, respectivamente.				⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>c</sup>	La terapia con opioides podría aumentar el riesgo de sobredosis no fatal.

### Explicaciones

a. Las estimaciones variaron sustancialmente, de 0.7% a 15.7%.

b. El entorno del estudio fue Group Health Cooperative, que brinda atención integral prepagada a unas 500 000 personas en el estado de Washington.

c. Se aumentó la calidad por gradiente dosis respuesta.

### Referencias

1. Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, Banta-Green CJ, Merrill JO, Sullivan MD, et al. Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2010 Jan 19;152(2):85–92.

2. Eric Kaplovitch, Tara Gomes, Ximena Camacho, Irfan A. Dhalla, Muhammad M. Mamdani, David N. Juurlink. Sex Differences in Dose Escalation and Overdose Death during Chronic Opioid Therapy: A Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE*; 2015.

## SoF 30. Tramadol comparado con placebo para personas con neuropatía diabética dolorosa

**Paciente o población:** personas con neuropatía diabética dolorosa.

**Intervención:** tramadol.

**Comparación:** placebo.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Placebo	Tramadol	Diferencia		
Reducción del dolor al menos un 50% seguimiento: rango 4 semanas a 6 semanas Nº de participantes: 265 (3 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 2.16</b> (1.02 a 4.58)	30.1%	<b>65.0%</b> (30.7 a 100)	<b>34.9% más</b> (0.6 más a 107.7 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>a, b</sup>	El tramadol podría ser superior al placebo para reducción del dolor al menos un 50% en pacientes con neuropatía diabética dolorosa.
Reducción del dolor al menos un 30% seguimiento: rango 4 semanas a 6 semanas Nº de participantes: 142 (2 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 2.96</b> (1.80 a 4.85)	23.8%	<b>70.5%</b> (42.9 a 100)	<b>46.7% más</b> (19 más a 91.7 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>a, b</sup>	El tramadol podría ser superior al placebo para reducción del dolor al menos un 30% en pacientes con neuropatía diabética dolorosa.
Abandono por eventos adversos seguimiento: media 5 semanas Nº de participantes: 485 (6 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 4.08</b> (1.99 a 8.37)	3.0%	<b>12.1%</b> (5.9 a 24.8)	<b>9.1% más</b> (2.9 más a 21.9 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El tramadol presenta una mayor tasa de abandono por eventos adversos con respecto al placebo en pacientes con neuropatía diabética dolorosa.
Abandono por todas las causas seguimiento: 5 semanas Nº de participantes: 202 (3 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 1.15</b> (0.75 a 1.76)	29.2%	<b>33.5%</b> (21.9 a 51.3)	<b>4.4% más</b> (7.3 menos a 22.2 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>c</sup>	El tramadol muy probablemente no aumente la tasa de abandono por todas las causas con respecto al placebo en pacientes con neuropatía diabética dolorosa.

### Explicaciones

- Riesgo de sesgo por imputación de datos faltantes, uso de LOCF Last-Observation-Carried-Forward.
- Los estudios incluían pacientes con dolor neuropático no diabético.
- Los extremos del intervalo de confianza muestran tanto beneficio como daño.

### Referencias

- Duehmk RM, Derry S, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore RA. Tramadol for neuropathic pain in adults (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews; 2017.

## SoF 31. Declinación de la función renal en diabetes 1 y 2

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)	Certeza	Qué pasa
<p>Evolución de la nefropatía en DM2</p> <p>Seguimiento: media 15 años</p> <p>Nº de participantes: 5102 (1 ECA) <sup>1</sup></p>	<p>Al ingreso los 5102 pacientes tenían valores de creatinina promedio de 0,92 mg/dl. En el momento del diagnóstico de DM2, el 12,8% tenían microalbuminuria (A2) y 2,1% proteinuria (A3).</p> <p>Durante el seguimiento a 3, 6, 9, 12 y 15 años los porcentajes para microalbuminuria (A2) y proteinuria (A3) fueron los siguientes: 3 años 14,5% y 2,5%, 6 años 18,3% y 3,5%, 9 años 25,4% y 6,5%, 12 años 34,2% y 10,3%, y a los 15 años 39% y 12,6%. Respecto de la evolución de la creatinina, se produjo un aumento al doble del valor de creatinina luego de 3, 6, 9, 12 y 15 años en 0,34%, 0,33%, 0,71%, 0,91% y 3,52% en el grupo tratamiento intensivo.</p>		<p>⊕⊕⊕⊕</p> <p>ALTA</p>	<p>En personas con DM2 ya un 15% presentaba albuminuria A2/A3 al diagnóstico. La evolución de la nefropatía es lenta.</p>
<p>Evolución de la nefropatía en DM1</p> <p>Seguimiento: media 2,6 años</p> <p>Nº de participantes: 1441 (1 ECA) <sup>2</sup></p>	<p>La cohorte de prevención primaria (sin retinopatía) al inicio del estudio, tenía una duración promedio de la diabetes tipo 1 de 2,6 años con valores promedio de IFGe de 127 ml/min, y albuminuria de 12 mg/24 hs, mientras que la cohorte de prevención secundaria de retinopatía tenía una duración promedio de la diabetes de 8,7 años, una IFGe de 130 ml/min y una albuminuria de 20 mg/24hs al inicio del estudio. Luego de 6,5 años de seguimiento, el grupo de la cohorte de prevención primaria que recibió tratamiento intensificado presentó una incidencia de microalbuminuria de 2,2 eventos por cada 100 pacientes/año y albuminuria de 0,2 eventos por cada 100 pacientes/año, y en la cohorte de prevención secundaria microalbuminuria 3,6 eventos por cada 100 pacientes/año y albuminuria 0,6 eventos cada 100 pacientes/año.</p>		<p>⊕⊕⊕⊕</p> <p>ALTA</p>	<p>En personas con DM1 la incidencia de nefropatía en los primeros años de la enfermedad es mínima. La evolución de la nefropatía es lenta.</p>

### Referencias

1. Group, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet; 1998.
2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. NEJM; 1993.

## SoF 32. IECA/ARAII comparado con placebo para personas con diabetes, normotensos con albuminuria A2 (30 a 300 mg/d), antes llamada microalbuminuria

**Población:** personas con diabetes, normotensos con microalbuminuria.

**Intervención:** IECA/ARAII.

**Comparación:** placebo.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados (IC 95%)			Certeza	Qué pasa
		Placebo	IECA/ARAII	Diferencia		
Regresión a normoalbuminuria Seguimiento: media 52 semanas Nº de participantes: 105 (1 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 10,59</b> (1,40 a 79,80)	1,9%	<b>19,6%</b> (2,6 a 100)	<b>17,8% más</b> (0,7 más a 145,9 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>a, b</sup>	Los IECA/ARAII aumentarían la regresión a normoalbuminuria en personas normotensas con diabetes y microalbuminuria.
Eventos adversos Seguimiento: media 52 semanas Nº de participantes: 342 (1 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 1,03</b> (0,98 a 1,08)	94,3%	<b>97,1%</b> (92,4 a 100)	<b>2,8% más</b> (1,9 menos a 7,5 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>c</sup>	Los IECA/ARAII podrían no asociarse a un mayor riesgo de eventos adversos en personas normotensas con diabetes y microalbuminuria.
Eventos adversos serios Seguimiento: media 52 semanas Nº de participantes: 342 (1 ECA) <sup>1</sup>	<b>RR 1,43</b> (0,73 a 2,83)	7,5%	<b>10,7%</b> (5,5 a 21,1)	<b>3,2% más</b> (2 menos a 13,7 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>c, d</sup>	Los IECA/ARAII podrían asociarse con mayor riesgo de presentar eventos adversos serios en personas normotensas con diabetes y microalbuminuria.
Mortalidad Seguimiento: media 2,3 años Nº de participantes: 10377 (26 ECA) <sup>2</sup>	<b>OR 1,02</b> (0,90 a 1,15)	12,1%	<b>12,3%</b> (11 a 13,7)	<b>0,2% más</b> (1,1 menos a 1,6 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>e, f</sup>	Los IECA/ARAII podrían no tener efecto sobre la mortalidad en personas normotensas con diabetes y microalbuminuria.
Progresión a enfermedad renal en etapa terminal (ERET) Seguimiento: media 2,3 años Nº de participantes: 140 (2 ECA) <sup>2, h</sup>	<b>OR 0,33</b> (0,03 a 3,61)	4,3%	<b>1,5%</b> (0,1 a 14,1)	<b>2,9% menos</b> (4,2 menos a 9,7 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>d, g</sup>	Existe incertidumbre acerca del efecto de los IECA/ARAII sobre la progresión a enfermedad renal crónica terminal en personas normotensas con diabetes y microalbuminuria.
Duplicación de creatinina Seguimiento: rango 12 meses a 5 años Nº de participantes: 140 (2 ECA) <sup>2</sup>	<b>OR 0,22</b> (0,07 a 0,71)	17,9%	<b>4,6%</b> (1,5 a 13,4)	<b>13,3% menos</b> (16,4 menos a 4,5 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>e</sup>	Los IECA/ARAII probablemente reduzcan la tasa de duplicación de la creatinina en personas normotensas con diabetes y microalbuminuria.

### Explicaciones

- Los resultados de este ECA corresponden a un análisis post hoc.
- Bajo número de eventos en ambas ramas.
- Los eventos adversos se encontraban reportados en el grupo de pacientes hipertensos y normotensos sin distinción.
- Bajo número de eventos e IC95% que incluye la posibilidad de daño y beneficio.
- El 50% de los estudios incluidos tenían alto riesgo de sesgo.
- La mayoría de los pacientes eran hipertensos.
- Alto riesgo de sesgo.
- Los datos corresponden al metaanálisis de los estudios que reportaron resultados en normotensos realizado por el equipo elaborador disponible en la guía.

### Referencias

- Hirofumi MAKINO, Masakazu HANEDA, Tetsuya BABAZONO, Tatsumi MORIYA, Sadayoshi ITO, Yasuhiko IWAMOTO, Ryuzo KAWAMORI, Masahiro TAKEUCHI, and Shigehiro KATAYAMA. Microalbuminuria Reduction with Telmisartan in Normotensive and Hypertensive Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A Post-Hoc Analysis of the Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) Study. *Hypertens Res*: 2008.
- Kanran Wang, Jinbo Hu, Ting Luo, Yue Wang, Shumin Yang, Hua Qing, Qingfeng Cheng, Qifu Li. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality and Renal Outcomes in Patients with Diabetes and Albuminuria: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res*: 2018.

## SoF 33. iSGLT2 comparado con placebo para el tratamiento de la nefropatía diabética

**Población:** personas con DM2, albuminuria A2 (30 a 300 mg/g, antes llamada microalbuminuria) y TFGe entre 30 y 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

**Intervención:** iSGLT2.

**Comparación:** placebo.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados (IC 95%)			Certeza	Qué pasa
		Placebo	iSGLT2	Diferencia		
Regresión a normoalbuminuria Seguimiento: media 3,5 años Nº de participantes: 10142 (2 ECA) <sup>1</sup>	En el estudio CANVAS (n=10142), se reportó que el regreso a la normoalbuminuria fue más frecuente en el grupo que recibió canagliflozina que en el que recibió placebo, con un HR 1,71 IC95% 1,51 a 1,91, con una densidad de incidencia de 293,4 vs 187,5 eventos por cada 1000 pacientes/año.				⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	Los iSGLT2 en personas con diabetes con microalbuminuria muy probablemente aumenten el porcentaje de regresión a normoalbuminuria comparado con placebo.
Progresión a albuminuria A3 (mayor a 300 mg/g antes llamada macroalbuminuria) Seguimiento: media 3,1 años Nº de participantes: 6124 (1 ECA) <sup>2</sup>	<b>HR 0,69</b> (0,61 a 0,79)	16,2%	<b>11,5%</b> (10,2 a 13,1)	<b>4,7% menos</b> (6 menos a 3,2 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>b</sup>	Los iSGLT2 en personas con diabetes y microalbuminuria probablemente reduzcan la progresión a macroalbuminuria comparado con placebo.
Evolución a ERC terminal Seguimiento: rango 2,6 años a 4,2 años Nº de participantes: 38723 (4 ECA) <sup>3</sup>	<b>RR 0,65</b> (0,53 a 0,81)	1,1%	<b>0,7%</b> (0,6 a 0,9)	<b>0,4% menos</b> (0,5 menos a 0,2 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>c</sup>	Los iSGLT2 en personas con diabetes y microalbuminuria probablemente reduzcan la evolución a enfermedad renal crónica terminal comparado con placebo.
Duplicación de creatinina Seguimiento: media 2,6 años Nº de participantes: 4401 (1 ECA) <sup>4</sup>	<b>HR 0,60</b> (0,48 a 0,76)	8,5%	<b>5,2%</b> (4,2 a 6,6)	<b>3,3% menos</b> (4,4 menos a 2 menos)	⊕⊕○○ BAJA <sup>d, e</sup>	Los iSGLT2 en personas con diabetes y microalbuminuria podrían reducir el riesgo de duplicación de la creatinina.
Muerte de causa cardiovascular Seguimiento: media 2,4 años Nº de participantes: 4304 (1 ECA) <sup>5</sup>	<b>HR 0,81</b> (0,58 a 1,12)	3,7%	<b>3,0%</b> (2,2 a 4,2)	<b>0,7% menos</b> (1,5 menos a 0,4 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>d, f, g</sup>	Existe incertidumbre acerca del efecto de los iSGLT2 sobre la muerte de causa cardiovascular en personas con diabetes y microalbuminuria.
Mortalidad global Seguimiento: media 2,4 años Nº de participantes: 4304 (1 ECA) <sup>5</sup>	<b>HR 0,69</b> (0,53 a 0,88)	6,8%	<b>4,7%</b> (3,7 a 6)	<b>2,1% menos</b> (3,1 menos a 0,8 menos)	⊕⊕○○ BAJA <sup>f, h</sup>	El tratamiento con iSGLT2 en personas con diabetes y microalbuminuria podría reducir la mortalidad global.
Eventos adversos serios Seguimiento: media 3,1 años Nº de participantes: 7020 (1 ECA) <sup>2</sup>	<b>RR 0,92</b> (0,85 a 1,01)	25,4%	<b>23,3%</b> (21,6 a 25,6)	<b>2,0% menos</b> (3,8 menos a 0,3 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>b</sup>	Los iSGLT2 (empagliflozina) en personas con diabetes y microalbuminuria probablemente no se asocien a mayor riesgo de eventos adversos serios comparado con placebo.
Amputaciones Seguimiento: media 3,5 años Nº de participantes: 10142 (2 ECA) <sup>1</sup>	El estudio CANVAS reportó un mayor riesgo de amputación con canagliflozina con un HR 1,97 IC95% 1,41 a 2,75, con una densidad de incidencia de 6,3 vs 3,4 eventos cada 1000 pacientes/año.				⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	Los iSGLT2 (canagliflozina) probablemente se asocien con un mayor riesgo de amputaciones.
Infecciones genitales Seguimiento: media 4,2 años Nº de participantes: 17160 (1 ECA) <sup>6</sup>	<b>HR 8,36</b> (4,19 a 16,68)	0,1%	<b>0,9%</b> (0,4 a 1,7)	<b>0,8% más</b> (0,3 más a 1,6 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Los iSGLT2 se asocian con mayor riesgo de infecciones genitales comparado con placebo.

### Explicaciones

a. El 65% de los participantes tenían enfermedad cardiovascular establecida y solo el 23% microalbuminuria.

- b. El 100% de los pacientes tenían enfermedad cardiovascular establecida y solo el 29% microalbuminuria.
- c. La población incluida en los ECA tenía alta incidencia de enfermedad cardiovascular establecida y menos compromiso renal.
- d. El estudio fue detenido tempranamente.
- e. Los pacientes tenían valores de proteinuria más elevados que los de la pregunta clínica.
- f. Los pacientes incluidos tenían mayor proteinuria que los de la pregunta clínica, con un promedio cercano a 1 g y se incluyeron pacientes sin diabetes.
- g. El IC95% incluye la posibilidad de daño y beneficio.
- h. El estudio tuvo una detención temprana.

## Referencias

1. Bruce Neal, Vlado Perkovic, Kenneth W. Mahaffey, Dick de Zeeuw, Greg Fulcher, Ngozi Erondu, Wayne Shaw, Gordon Law, Mehul Desai and David R. Matthews for the CANVAS Program Collaborative Group\*. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*; 2017.
2. Christoph Wanner, Silvio E. Inzucchi, John M. Lachin, David Fitchett, Maximilian von Eynatten, Michaela Mattheus, Odd Erik Johansen, Hans J. Woerle, Uli C. Broedl, and Bernard Zinman, for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*; 2016.
3. Brendon L Neuen, Tamara Young, Hiddo J L Heerspink, Bruce Neal, Vlado Perkovic, Laurent Billot, Kenneth W Mahaffey, David M Charytan, David C Wheeler, Clare Arnott, Severine Bompoin, Adeera Levin, Meg J Jardine. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet diabetes endocrinology*; 2019.
4. V. Perkovic, M.J. Jardine, B. Neal, S. Bompoin, H.J.L. Heerspink, D.M. Charytan, R. Edwards, R. Agarwal, G. Bakris, S. Bull, C.P. Cannon, G. Capuano, P.-L. Chu, D. de Zeeuw, T. Greene, A. Levin, C. Pollock, D.C. Wheeler, Y. Yavin, H. Zhang, B. Zinman, G. Meininger, B.M. Brenner and K.W. Mahaffey for the CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine*; 2019.
5. Hiddo J.L. Heerspink, Bergur V. Stefánsson, Ricardo Correa-Rotter, Glenn M. Chertow, Tom Greene, Fan-Fan Hou, Johannes F.E. Mann, John J.V. McMurray, Magnus Lindberg, Peter Rossing, David Sjöström, Roberto D. Toto, Anna-Maria Langkilde and David C. Wheeler, M.D., for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *The New England Journal of Medicine*; 2020.
6. S.D. Wiviott, I. Raz, M.P. Bonaca, O. Mosenzon, E.T. Kato, A. Cahn, M.G. Silverman, T.A. Zelniker, J.F. Kuder, S.A. Murphy, D.L. Bhatt, L.A. Leiter, D.K. McGuire, J.P.H. Wilding, C.T. Ruff, I.A.M. Gause-Nilsson, M. Fredriksson, P.A. Johansson, A.-M. Langkilde and M.S. Sabatine for the DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*; 2019.

## SoF 34. Uso de oftalmoscopia/biomicroscopia por optometrista con lámpara de hendidura (60D-90D) para detección de retinopatía diabética

**Paciente o población:** personas con diabetes.

**Prueba:** oftalmoscopia/biomicroscopia con lámpara de hendidura por optometrista | Punto de corte: Presencia o ausencia de RD.

**Prueba de referencia:** 7SFP por oftalmólogo | umbral: Presencia o ausencia de RD.

**Sensibilidad de un estudio único: 0.76 (IC 95%: 0.70 a 0.80) | Especificidad de un estudio único: 0.95 (IC 95%: 0.95 a 0.96).**

Resultado de la prueba	Número de resultados por cada 1000 pacientes analizados (IC 95%)			Número de participantes (Estudios)	Certeza	Comentarios
	Prevalencia 20% <sup>b</sup> Visto típicamente en	Prevalencia 39% <sup>b</sup> Visto típicamente en	Prevalencia 40% Visto típicamente en			
Verdaderos positivos	152 (140 a 160)	296 (273 a 312)	304 (280 a 320)	4904 (1 estudio) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	La biomicroscopia indirecta con lámpara de hendidura realizada por un optometrista muy probablemente presente una S y E más baja comparada con retinografía por oftalmólogo para detección de retinopatía diabética.
Falsos negativos	48 (40 a 60)	94 (78 a 117)	96 (80 a 120)			
Verdaderos negativos	760 (760 a 768)	580 (580 a 586)	570 (570 a 576)	4904 (1 estudio) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	
Falsos positivos	40 (32 a 40)	30 (24 a 30)	30 (24 a 30)			

### Explicaciones

a. Riesgo de sesgo de selección, solo el 10% eran reexaminados por oftalmólogos.

b. Prevalencias obtenidas del Liverpool Diabetic study.

### Referencias

1. Somdutt Prasad, Girish G. Kamath, Karen Jones, Louis G. Clearkin, Russell P. Phillips. Effectiveness of optometrist screening for diabetic retinopathy using slit-lamp biomicroscopia. Eye (Lond); 2001.



## SoF 35. Uso de retinografía de más de dos campos para diagnosticar retinopatía diabética

**Paciente o población:** personas con diabetes.

**Prueba:** retinografía más de 2 campos | Punto de corte: ausencia o presencia de RD.

**Prueba de referencia:** Imágenes de siete campos del Estudio de Retinopatía Diabética de Tratamiento Temprano (ETDRS) | Umbral: ausencia o presencia de RD.

**Sensibilidad agrupada: 0.91 (IC 95%: 0.88 a 0.94) | Especificidad agrupada: 0.93 (IC 95%: 0.90 a 0.96).**

Resultado de la prueba	Número de resultados por cada 1000 pacientes analizados (IC 95%)		Número de participantes (Estudios)	Certeza	Comentarios
	Prevalencia 20% Visto típicamente en	Prevalencia 39% Visto típicamente en			
<b>Verdaderos positivos</b>	<b>182</b> (176 a 188)	<b>355</b> (343 a 367)	(2 estudios) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	La retinografía de más de 2 campos probablemente presente buen rendimiento diagnóstico para detección de retinopatía diabética.
<b>Falsos negativos</b>	<b>18</b> (12 a 24)	<b>35</b> (23 a 47)			
<b>Verdaderos negativos</b>	<b>744</b> (720 a 768)	<b>567</b> (549 a 586)	(2 estudios) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	
<b>Falsos positivos</b>	<b>56</b> (32 a 80)	<b>43</b> (24 a 61)			

### Explicaciones

a. Imprecisión: por no cumplir con el criterio de tamaño óptimo de la información.

### Referencias

1. Mapa Mudiyansele Prabhath Nishantha Piyasena, Gudlavalleti Venkata S. Murthy, Jennifer L. Y. Yip, Clare Gilbert, Tunde Peto, Iris Gordon, Suwin Hewage and Sureshkumar Kamalakannan. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of detection of any level of diabetic retinopathy using digital retinal imaging. Syst Rev; 2018.

## SoF 36. Uso de retinografía de campo ultra amplio para la detección de retinopatía diabética

**Paciente o población:** personas con diabetes.

**Prueba:** retinografía de campo ultra amplio | Cut-off value: presencia o ausencia de RD.

**Prueba de referencia:** lámpara de hendidura | Threshold: presencia o ausencia de RD.

**Sensibilidad de un estudio único: 0.83 (IC 95%: 0.75 a 0.92) | Especificidad de un estudio único: 0.89 (IC 95%: 0.85 a 0.93).**

Resultado de la prueba	Número de resultados por cada 1000 pacientes analizados (IC 95%)		Número de participantes (Estudios)	Certeza	Comentarios
	Prevalencia 20% Visto típicamente en	Prevalencia 39% Visto típicamente en			
<b>Verdaderos positivos</b>	<b>166</b> (150 a 184)	<b>324</b> (293 a 359)	380 (1 estudio) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	La retinografía de campo ultra amplio muy probablemente presenta un buen rendimiento diagnóstico de retinopatía diabética.
<b>Falsos negativos</b>	<b>34</b> (16 a 50)	<b>66</b> (31 a 97)			
<b>Verdaderos negativos</b>	<b>712</b> (680 a 744)	<b>543</b> (519 a 567)	380 (1 estudio) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	
<b>Falsos positivos</b>	<b>88</b> (56 a 120)	<b>67</b> (43 a 91)			

### Explicaciones

a. Imprecisión por TOI.

### Referencias

1. P J Wilson, J D Ellis, C J MacEwen, A Ellingford, J Talbot, G P Leese. Screening for diabetic retinopathy: a comparative trial of photography and scanning laser ophthalmoscopy. Ophthalmologica; 2010.

## SoF 37. Uso de retinografía de un campo para la detección de retinopatía diabética

**Paciente o población:** personas con diabetes.

**Prueba:** retinografía de un campo | Cut-off value: ausencia o presencia de RD.

**Prueba de referencia:** Imágenes de siete campos del Estudio de Retinopatía Diabética de Tratamiento Temprano (ETDRS) | Threshold: ausencia o presencia de RD.

**Sensibilidad de un estudio único: 0.77 (IC 95%: 0.70 a 0.82) | Especificidad de un estudio único: 0.96 (IC 95%: 0.95 a 0.99).**

Resultado de la prueba	Número de resultados por cada 1000 pacientes analizados (IC 95%)		Número de participantes (Estudios)	Certeza	Comentarios
	Prevalencia 20% Visto típicamente en	Prevalencia 39% Visto típicamente en			
<b>Verdaderos positivos</b>	<b>154</b> (140 a 164)	<b>300</b> (273 a 320)	216 (1 estudio) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	La retinografía de un campo probablemente presente una moderada sensibilidad y buena especificidad para el cribado de retinopatía diabética.
<b>Falsos negativos</b>	<b>46</b> (36 a 60)	<b>90</b> (70 a 117)			
<b>Verdaderos negativos</b>	<b>768</b> (760 a 792)	<b>586</b> (580 a 604)	216 (1 estudio) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	
<b>Falsos positivos</b>	<b>32</b> (8 a 40)	<b>24</b> (6 a 30)			

### Explicaciones

a. Sesgo de selección.

### Referencias

1. M Baeza, D Orozco-Beltrán, V F Gil-Guillen, V Pedrera, M C Ribera, S Pertusa, J Merino. Screening for sight threatening diabetic retinopathy using non-mydratic retinal camera in a primary care setting: to dilate or not to dilate? J Clin Pract; 2009.

## SoF 38. Uso de oftalmoscopia directa para detección de retinopatía diabética

**Paciente o población:** personas con diabetes.

**Prueba:** oftalmoscopia directa por diabetólogo | Cut-off value: ausencia o presencia de RD.

**Prueba de referencia:** retinografía | Threshold: ausencia o presencia de RD.

**Sensibilidad de un estudio único: 0.55 (IC 95%: 0.50 a 0.60) | Especificidad de un estudio único: 0.71 (IC 95%: 0.66 a 0.75).**

Resultado de la prueba	Número de resultados por cada 1000 pacientes analizados (IC 95%)		Número de participantes (Estudios)	Certeza	Comentarios
	Prevalencia 20% Visto típicamente en	Prevalencia 39% Visto típicamente en			
verdaderos positivos	110 (100 a 120)	215 (195 a 234)	469 (1 estudio) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕⊕ ALTA	La S y E de la oftalmoscopia directa por un diabetólogo es baja para detectar retinopatía diabética.
Falsos negativos	90 (80 a 100)	175 (156 a 195)			
Verdaderos negativos	568 (528 a 600)	433 (403 a 458)	469 (1 estudio) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
Falsos positivos	232 (200 a 272)	177 (152 a 207)			

### Referencias

1. Shahid Ahsan, Abdul Basit, Kazi Rumana Ahmed, Liaquat Ali, Fariha Shaheen, Muhammad Saif Ulhaque, Asher Fawwad. Diagnostic accuracy of direct ophthalmoscopy for detection of diabetic retinopathy using fundus photographs as a reference standard. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews; 2014.

## SoF 39. Uso de oftalmoscopia directa por médico general para detección de retinopatía diabética

**Paciente o población:** personas con diabetes.

**Prueba:** oftalmoscopia directa por médico general | Cut-off value: ausencia o presencia de RD.

**Prueba de referencia:** oftalmoscopia directa por oftalmólogo | Threshold: ausencia o presencia de RD.

**Sensibilidad de un estudio único: 0.52 (IC 95%: 0.30 a 0.73) | Especificidad de un estudio único: 0.84 (IC 95%: 0.78 a 0.88).**

Resultado de la prueba	Número de resultados por cada 1000 pacientes analizados (IC 95%)			Número de participantes (Estudios)	Certeza	Comentarios
	Prevalencia 9% Visto típicamente en	Prevalencia 20% Visto típicamente en	Prevalencia 39% Visto típicamente en			
Verdaderos positivos	47 (27 a 66)	104 (60 a 146)	203 (117 a 285)	252 (1 estudio) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕⊕ ALTA	La oftalmoscopia directa por médico de atención primaria presenta baja S y moderada E para detectar retinopatía diabética.
Falsos negativos	43 (24 a 63)	96 (54 a 140)	187 (105 a 273)			
Verdaderos negativos	764 (710 a 801)	672 (624 a 704)	512 (476 a 537)	252 (1 estudio) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
Falsos positivos	146 (109 a 200)	128 (96 a 176)	98 (73 a 134)			

### Referencias

1. K Reenders, E de Nobel, H van den Hoogen, C van Weel. Screening for diabetic retinopathy by general practitioners. Scand J Prim Health Care; 1992.

## SoF 40. Uso de teléfonos inteligentes para detección de retinopatía diabética

**Paciente o población:** personas con diabetes.

**Prueba:** teléfonos inteligentes | Cut-off value: ausencia o presencia de RD.

**Prueba de referencia:** lámpara de hendidura, retinógrafo de 7 campos | Threshold: ausencia o presencia de RD.

**Sensibilidad agrupada: 0.87 (IC 95%: 0.74 a 0.94) | Especificidad agrupada: 0.94 (IC 95%: 0.81 a 0.98).**

Resultado de la prueba	Número de resultados por cada 1000 pacientes analizados (IC 95%)		Número de participantes (Estudios)	Certeza	Comentarios
	Prevalencia 20% Visto típicamente en	Prevalencia 39% Visto típicamente en			
Verdaderos positivos	174 (148 a 188)	339 (289 a 367)	1917 (6 estudios) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El uso de teléfonos inteligentes para el cribado de retinopatía diabética presenta un buen rendimiento diagnóstico de RD.
Falsos negativos	26 (12 a 52)	51 (23 a 101)			
Verdaderos negativos	752 (648 a 784)	573 (494 a 598)	1917 (6 estudios) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
Falsos positivos	48 (16 a 152)	37 (12 a 116)			

### Referencias

1. Choon Han Tan, Bhone Myint Kyaw, Helen Smith, Colin S Tan, Lorainne Tudor Car. Use of Smartphones to Detect Diabetic Retinopathy: Scoping Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies. Med Internet Res; 2020.

## SoF 41. Frecuencia de detección de RD en personas con diabetes

**Paciente o población:** personas con diabetes.

**Intervención:** detección periódica de RD.

**Comparación:** no hacerlo.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados (IC 95%)	Certeza	Qué pasa
<p>Evolución de la retinopatía diabética</p> <p>Evaluado con: 3 fotografías de fondo de ojo con dilatación midriática (35º, 45º y 50º)</p> <p>Seguimiento: media 5 años</p> <p>Nº de participantes: 7615 (1 estudio observacional) <sup>1</sup></p>	<p>El intervalo de detección medio para una probabilidad del 95% de permanecer libre de retinopatía diabética que amenace la vista para cada grado de retinopatía inicial fue: sin retinopatía, 5,4 años (IC95%: 4,7 a 6,3); retinopatía incipiente, 1,0 año (0,7 a 1,3); y retinopatía leve, 0,3 años (0,2 a 0,5). El intervalo de detección medio para una probabilidad del 95% de permanecer libre de cualquier retinopatía sin tener una retinopatía basal fue de 0,9 años (0,8 a 1,1).</p>		<p>⊕⊕⊕⊕ ALTA</p>	<p>La frecuencia de detección de cualquier retinopatía es en promedio anual y más frecuentemente ante algún grado de retinopatía.</p>

### Referencias

1. Naveed Younis, Deborah M Broadbent, Jiten P Vora, Simon P Harding, Liverpool Diabetic Eye Study. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. Lancet; 2003.

## SoF 42. Fotocoagulación comparado con no tratamiento para retinopatía diabética

**Paciente o población:** personas con retinopatía diabética.

**Intervención:** fotocoagulación.

**Comparación:** no tratamiento.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (IC 95%)		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza	Comentarios
	Riesgo sin tratamiento	Riesgo con fotocoagulación			
Pérdida visual grave Evaluado con: agudeza visual de menos de 5/200 en dos o más visitas de seguimiento Seguimiento: 36 meses Participantes: 3454 (1 ECA) <sup>1</sup>		Comparando el grupo no tratado y tratado, la tasa de eventos acumulativos fue de 3,6% contra 2,3%, 14% contra 6,2% y 21% contra 9% a los 12, 24 y 36 meses respectivamente.		⊕⊕⊕⊕ ALTA	El tratamiento con fotocoagulación de la retinopatía avanzada reduce la evolución a pérdida visual grave.

### Referencias

1. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Am J Ophthalmol; 1976.




## Anexo 4

### Participación y preferencias de las personas con diabetes

Para tener en cuenta la perspectiva y preferencias de las personas con diabetes el panel interdisciplinario incluyó a representantes de asociaciones de personas con diabetes: Asociación Diabetes Argentina (ADA), Asociación para el Cuidado de la Diabetes en Argentina (CUI.D.AR.), Federación Argentina de Diabetes (FAD) y la Liga Argentina de Protección al Diabético (LAPDI).

A su vez se realizó una búsqueda, análisis y síntesis de evidencia sobre el tema, que se presenta a continuación.

#### **Preferencias sobre el pie diabético y el calzado terapéutico**



**Las personas con diabetes coincidieron en que la neuropatía sensorial aumenta el riesgo de úlceras en el pie y coincidieron en que el uso de zapatos terapéuticos puede mejorar la prevención/curación de UPD. Estaban algo preocupados por la prevención y la curación, y expresaron autoeficacia sobre el uso de zapatos terapéuticos. En comparación con los hombres, las mujeres informaron una peor salud general y un menor control respecto a la prevención de ulceraciones. Las mujeres tenían actitudes más negativas sobre la apariencia y el precio de los zapatos terapéuticos y preferían usar zapatos convencionales en público respecto de los hombres.**

Un estudio transversal [198] comparó las actitudes y atributos de mujeres y hombres que utilizan zapatos terapéuticos para las complicaciones del pie diabético, utilizando una encuesta postal que se envió a dos clínicas de prótesis y ortesis en dos condados de Suecia. Se construyó un cuestionario basado en una revisión de la literatura de los factores que afectan la adherencia al uso de zapatos terapéuticos entre las personas con diabetes y se incluyeron también los factores del modelo de creencias sobre la salud. Los criterios de inclusión fueron tener diabetes, al menos 18 años de edad, haber recibido calzado terapéutico en algún momento y haber visitado una de las dos clínicas protésicas y ortopédicas en el período de enero a diciembre de 2016. El criterio de exclusión fue la amputación mayor bilateral. El cuestionario y la información del estudio se enviaron por correo a las 1230 personas que cumplían con estos criterios entre mayo y junio de 2017. Las respuestas de mujeres y hombres se compararon mediante t-test, pruebas U de Mann-Whitney y pruebas de chi-cuadrado con las pruebas exactas de Fischer (valor de  $p < 0,05$  fue considerados estadísticamente significativos). De las 1230 personas que recibieron el cuestionario, 469 arrojaron respuestas válidas, y de ellas, 26 fueron excluidas porque los encuestados declararon no poseer ningún calzado terapéutico. Los 443 cuestionarios restantes se incluyeron en el análisis, dando una tasa de respuesta del 36,0%. La mayoría de los encuestados eran hombres jubilados, con DM2. Más hombres que mujeres tenían un empleo remunerado y antecedentes

de UPD o amputaciones menores. Más mujeres que hombres informaron recibir una pensión por discapacidad. No hubo diferencias de género significativas en edad, educación, tipo de diabetes, úlceras de pie actuales o amputaciones importantes. Tanto mujeres como hombres se mostraron satisfechos con los servicios de calzado en la clínica de prótesis y ortesis, coincidieron en que la neuropatía sensorial aumenta el riesgo de úlceras en el pie, que el uso de zapatos terapéuticos puede mejorar la prevención/curación, estaban algo preocupados por la prevención y la curación de las UPD, y expresaron autoeficacia sobre el uso de zapatos terapéuticos. En comparación con los hombres, las mujeres informaron una peor salud general y un menor control respecto a la prevención de ulceraciones. En la muestra en su conjunto, se prefirió el calzado terapéutico al calzado convencional en lo que respecta al efecto del calzado en la prevención y curación de las úlceras del pie, precio, calce, dificultad para ponérselo y quitárselo, dolor al pararse o caminar, dificultad para caminar en ellos, y utilizándolos en las actividades diarias. Por otro lado, preferían los zapatos convencionales a los terapéuticos cuando se trataba de la apariencia y el peso del calzado. Al comparar mujeres y hombres, las mujeres tenían actitudes más negativas sobre la apariencia y el precio de los zapatos terapéuticos y preferían usar zapatos convencionales en público. Más hombres que mujeres informaron que el personal de la clínica y las personas cercanas a ellos les recordaban usar sus zapatos terapéuticos. No hubo diferencias de género en el tiempo dedicado a usar zapatos terapéuticos y convencionales, pagar un costo por zapatos terapéuticos o la disponibilidad de apoyo social de un familiar o amigo.

**Las personas con diabetes tienden a tener creencias y costumbres que podrían predisponerlos al desarrollo de UPD, temen el desarrollo de UPD. El hallazgo de una UPD suele realizarla un familiar, la UPD les genera limitaciones y molestias en la vida diaria con cierta pérdida de su autonomía y temen a la amputación.** Una metátesis cualitativa sintetizó hallazgos de artículos cualitativos que exploran las percepciones y experiencias de las personas con diabetes con UPD, con el fin de identificar cómo podrían recibir un mejor apoyo para prevenir la úlcera o manejar su impacto [199]. Se incluyeron 42 artículos, realizados en 16 países. En 32 artículos, todos los participantes tenían complicaciones del pie relacionadas con la diabetes, anteriores o actuales. En 5 artículos, se describió que algunas (n=4) o todas (n=1) las personas participantes no tenían antecedentes de UPD; 5 artículos no especificaron el estado de salud del pie de quienes participaron. 33 artículos utilizaron entrevistas como su método principal de recopilación de datos cualitativos, 6 utilizaron grupos focales y 3 incorporaron ambos métodos. Para sintetizar los datos se utilizó un enfoque metaetnográfico sobre las experiencias de las personas con la enfermedad y la atención. Se elaboraron constructos de primer orden, que son las interpretaciones que quienes participaron del estudio hacen de su experiencia (es decir, citas directas) y constructos de segundo orden, que son las interpretaciones de los autores del estudio de los relatos de los participantes. Luego se agruparon constructos conceptualmente similares de diferentes artículos para identificar conceptos clave (es decir, temas comunes y recurrentes), elaborándose una cuadrícula de conceptos clave, que se utilizó para desarrollar constructos de tercer orden, es decir, las opiniones e interpretaciones del equipo de síntesis, expresadas en términos de temas y subtemas de orden superior. La síntesis resultó en el desarrollo de 5 temas generales: comprensión personal de la UPD; prevención de la

UPD: conocimientos, actitudes y comportamientos; opiniones sobre experiencias de atención de la salud; desarrollo de UPD y acciones tomadas; y los impactos de amplio alcance de la UPD.

### • **Comprensión personal de UPD**

Varios artículos exploraron el conocimiento y las percepciones de las personas con diabetes sobre la UPD, que giraban en torno a su identidad, causa, línea de tiempo, consecuencias y controlabilidad. En general, la comprensión sobre las UPD fue a menudo limitada o errónea. Esto afectó el autocuidado y resultó en que las personas expusieron sus pies a mayores riesgos en algunos casos.

### • **Prevención de la UPD**

**Conocimientos, actitudes y comportamientos.** El conocimiento, las actitudes y la participación en los comportamientos que previenen la UPD se analizaron en todos los estudios. Incluso cuando se tenía conocimiento de las conductas adecuadas para el cuidado de los pies, las barreras percibidas, como su afectación a las actividades cotidianas, impedían la adherencia. En muchos casos reconocieron la importancia de mantener los pies sanos y evitar las UPD y demostraron un buen conocimiento de los comportamientos apropiados, tales como buscar asistencia médica inmediata por lesiones en los pies. Estas personas tendían a practicar un cuidado personal del pie con regularidad. Otras, sin embargo, carecían incluso de un conocimiento básico o poca necesidad percibida de una acción preventiva. Otros factores que parecían impedir la participación en el autocuidado de los pies fueron: algunos ignoraron las recomendaciones de autocuidado de los pies porque tenían dificultades para aceptar su DM; para otros, la falta de síntomas visibles y la aparición gradual de esta “enfermedad silenciosa” proporcionó pocas señales para la acción. Como una de varias prácticas de autocuidado requeridas para las personas con DM, el autocuidado de los pies a menudo se consideraba de menor prioridad que las demandas más inmediatas (ej. tomar medicamentos, controlar el azúcar en la sangre). Limitaciones físicas y cognitivas, como mala vista, problemas para recordar o dificultad para alcanzar los pies, fueron otras de las barreras halladas. Los factores que parecieron motivar la participación en el autocuidado de los pies incluyeron recibir educación y/o capacitación por parte de profesionales de la salud, lo que permitió a las personas participantes cuidar sus pies. Los miembros de la familia también fueron fundamentales para promover el autocuidado de los pies al brindarles consejos y asistencia práctica. Experiencias personales de complicaciones del pie o conocer u observar a quienes han experimentado UPD o amputación a menudo sirvió como un estímulo para iniciar cambios de comportamiento positivos.

**Puntos de vista y prácticas de calzado terapéutico:** muchas personas expresaron su frustración con el uso de calzado prescripto y otros dispositivos ortopédicos, que resultaron ser costosos e incómodos. Algunos experimentaron tal dolor e incomodidad que temieron que estaban poniendo sus pies en mayor riesgo de UPD.

Otros informaron estilos de vida severamente restringidos. También se destacó la apariencia poco atractiva del calzado terapéutico. Las mujeres participantes describieron la apariencia de su calzado como una “bota de buceo” que afectaba su sentido de feminidad y su autoconfianza. Estos factores llevaron a muchas personas a desafiar intencionalmente las pautas del calzado terapéutico, aunque para algunas, su valor funcional finalmente superó cualquier preocupación estética.

**Tomar riesgos:** en algunos casos admitieron arriesgarse con la salud de sus pies, ignorando muchas veces los consejos sobre el cuidado personal de los pies, y se involucraron a sabiendas en comportamientos peligrosos como el uso de calzado inadecuado, caminar descalzo, y no tener en cuenta las instrucciones de reposo del pie ulcerado.

### • Opiniones sobre experiencias de atención médica

En todos los estudios expresaron su descontento con sus experiencias de atención médica con respecto a las UPD y expresaron su deseo de una atención más integral. Se informó ampliamente que los y las profesionales de la salud a menudo omitieron examinar los pies y no proporcionaron o reforzaron el asesoramiento sobre el cuidado de los pies, que limitó el conocimiento de los comportamientos apropiados y socavó su importancia percibida. Se observaron muchas inconsistencias en el cuidado de los pies recibido de diferentes profesionales y servicios de salud, como resultado de la falta de continuidad en el personal, mala coordinación entre los servicios y confusión sobre la división de responsabilidades en los diferentes aspectos de la atención. Estas inconsistencias disminuyeron la confianza de los participantes en la calidad de la atención brindada y retrasaron la derivación a los servicios adecuados en algunos casos, lo que resultó en consecuencias adversas como la amputación. La carga financiera de los gastos relacionados con el cuidado de los pies se mencionó con frecuencia, en particular el costo del viaje y de las citas de atención médica. Quienes informaron experiencias positivas de atención médica, elogiaron el esfuerzo de los y las profesionales de la salud por desarrollar una buena relación e interesarse en su bienestar emocional y físico. Muchos enfatizaron la importancia de la empatía, la comprensión y la comunicación abierta en contextos de atención médica, lo que ayudó a fomentar un sentido de confianza y los hizo más propensos a seguir los consejos.

### • Desarrollo de UPD y acciones tomadas

Las personas participantes describieron las circunstancias que llevaron al descubrimiento de una úlcera en el pie y sus opciones con respecto a su tratamiento. Los factores que precedieron a la UPD incluyeron lesiones por quemaduras a menudo incurridas por conductas inseguras (ej. aplicar una bolsa de agua caliente, poner los pies demasiado cerca de una fuente de calor, bañar los pies en agua hirviendo), daño en la piel causado por calzado inapropiado, experimentando un corte o llaga en el pie que fue autoinfligido en algunos casos por rascarse o despellejar la piel del pie, e intentos fallidos de autotratamiento de tales heridas. La disminución de

la sensibilidad de la neuropatía periférica aumentó la susceptibilidad a las lesiones del pie y retrasó su detección. Los miembros de la familia a menudo descubrieron las úlceras de manera incidental. Habitualmente generó sentimiento de ira al descubrirlas, particularmente cuando se requería la amputación, y muchas personas expresaron sorpresa por la rapidez con la que se deterioró la condición de su pie. A menudo no buscaban atención médica de inmediato para la UPD y generalmente consultaban cuando había empeorado significativamente o a instancias de miembros de la familia. Las razones de la demora incluyeron subestimar la posible gravedad de la úlcera (especialmente si la reducción de la sensación significaba que se experimentaba poco dolor) o esperar que se curara por sí sola. Muchos participantes optaron por tratar la úlcera ellos mismos antes de buscar intervención médica.

### • Impactos de amplio alcance de la UPD

En los artículos se informaron varias consecuencias físicas, sociales, vocacionales, psicológicas e interpersonales de vivir con UPD, que tuvieron impactos significativos y duraderos en la independencia, participación y bienestar de los participantes. En muchos casos informaron haber experimentado dolor significativo y movilidad reducida como consecuencia de la ulceración, lo que repercutió negativamente en el bienestar. Algunas personas afirmaron que sería preferible la amputación a soportar el intenso dolor que experimentaron. Los trastornos del sueño también eran comunes. Se informaron con frecuencia tiempos de curación prolongados, y algunos entraron en un patrón cíclico de curación y recurrencia de UPD. Se informó ampliamente sobre estilos de vida alterados debido a restricciones en las actividades diarias como no poder bañarse o ducharse, conducir autos, o ir de compras sin ayuda. También se informó ansiedad como resultado de su ulceración, a una curación prolongada, a que cause más daño al pie y a la recurrencia de UPD.

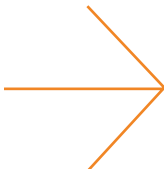
### **Preferencias sobre la educación diabetológica para el automanejo (EDAM) ante ERC**



**Los pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica (ERC) quisieran más educación sobre el manejo de la diabetes y la enfermedad renal (nutrición, el estilo de vida y la prevención de la progresión de la enfermedad renal) y las complicaciones de la DM.** Un estudio cualitativo (Australia, 2017, n=42) evaluó las necesidades de EDAM de las personas con diabetes y ERC para desarrollar un recurso educativo que satisfaga sus necesidades [200]. Se incluyeron personas de 18 o más años, con DM1 o DM2 y ERC en estadios 3 a 5 (FGe <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) incluida la diálisis. Se utilizó un muestreo de variación máxima, asegurando una representación adecuada de los diferentes sexos, edades, duración de la diabetes y estadio de la ERC, y se realizaron entrevistas semiestructuradas de 15 a 20 minutos, con una pregunta cerrada y tres preguntas abiertas. La pregunta cerrada evaluó las preferencias de los pacientes sobre un DVD disponible como herramienta educativa. Las preguntas abiertas evaluaron las necesidades de EDAM ante diabetes y ERC para priorizar los temas que les gustaría que

abordara un experto en diabetes y/o enfermedades renales. Participaron 42 pacientes, la mayoría hombres (67%), con una edad media de 64,8 años (+/- 11,1). La mayoría de los pacientes prefirieron un recurso educativo en forma de un DVD y pensaron que la educación actual podría mejorarse. En particular, los pacientes querían más educación sobre el manejo de la diabetes y la enfermedad renal (incluida la nutrición y el estilo de vida, y la prevención de la progresión de la enfermedad renal) y sus complicaciones. Se concluyó que las personas con diabetes con complicaciones y ERC tienen brechas de educación sobre el manejo de estas enfermedades. Utilizando las necesidades educativas identificadas, dos autores redactaron el guión del DVD a nivel de sexto grado para permitir la comprensión por parte de personas en todos los niveles de alfabetización (que luego fue revisado por los otros autores, incluidos endocrinólogos y nefrólogos, y los grupos de defensa del consumidor (Diabetes Australia y *Kidney Health Australia*).

### **Complicaciones micro y/o macrovasculares de la diabetes y calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)**

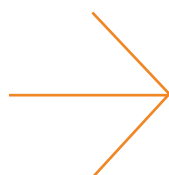


**En las personas con UPD cuya úlcera no cicatrizó, la calidad de vida relacionada con la salud no cambió significativamente. En todas las personas cuya úlcera cicatrizó, la CVRS mejoró significativamente durante el período de tratamiento independientemente de la modalidad terapéutica. En los análisis estratificados por tiempo de curación, la amputación menor no se asoció con un cambio significativo en la CVRS en comparación con el tratamiento conservador. En los pacientes que sanaron después de seis meses, la puntuación de ansiedad/depresión mejoró en los que se sometieron a una amputación menor en comparación con los que recibieron un tratamiento conservador.**

El estudio prospectivo, observacional y multicéntrico de Eurodiale con el objetivo de determinar cambios en la CVRS entre quienes padecían UPD y que sanaron después de una amputación menor en comparación con los que cicatrizaron su úlcera. Fue realizado entre el 1 de septiembre de 2003 y el 1 de octubre de 2004, incluyó todas las personas con diabetes (hospitalizadas y ambulatorias) que presentaban una nueva UPD en cualquiera de los 14 centros de pie diabético en 10 países europeos[201]. Se excluyeron las personas tratadas en los centros participantes por una úlcera del pie ipsilateral durante los doce meses previos y aquellas con una esperanza de vida inferior a un año. En su totalidad fueron tratadas según protocolos basados en el Consenso Internacional sobre Pie Diabético y seguidas mensualmente hasta la curación de la UPD, amputación mayor o muerte o hasta un máximo de un año. En cada visita mensual se recopilaron datos sobre el tratamiento, incluida la amputación menor. La amputación menor se definió como cualquier amputación distal hasta la parte media del pie inclusive. La curación se definió como la epitelización completa de todo el pie en dos visitas consecutivas. En quienes presentaban amputación menor, la curación puede ocurrir por intención primaria o secundaria. La CVRS se evaluó con el EQ-5D-3L del grupo Euroqol. El EQ-5D-3L se completó al inicio del estudio y en la última visita, que tuvo lugar en el momento de la cicatrización, después de una amputación mayor o un año después de la inclusión en el estudio, lo que ocurra primero. EQ-5D-3L es una herramienta genérica de CVRS, que consta de los siguientes cinco dominios: movili-

dad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión. Cada dominio corresponde a una pregunta simple y única con las siguientes tres opciones de respuesta: sin problemas (puntuación = 1), algunos problemas (puntuación = 2) y problemas graves (puntuación = 3). Los cinco dominios se pueden agregar en una puntuación de índice que representa el valor que la sociedad atribuye a las respuestas del EQ-5D. Este índice EQ-5D varía de -0,594 a 1: un índice por debajo de cero indica un estado valorado por debajo de la muerte, un índice de 0 es equivalente a la muerte y un índice de 1 es equivalente a la salud plena. Los puntajes más altos en los dominios indican más problemas en el dominio específico, mientras que un índice EQ-5D más alto (por ejemplo, más cercano a 1) indica una mejor CVRS. Se analizaron casos cuya úlcera cicatrizó con un tratamiento conservador y otros que sanaron después de una amputación menor. Se excluyeron quienes fueron sometidos a una amputación mayor. La principal medida de resultado fue la diferencia en la puntuación de cada uno de los cinco dominios del EQ-5D al final del estudio entre quienes sanaron después de una amputación menor y los que sanaron con un tratamiento conservador, más allá de cualquier diferencia que ya estuviera presente al inicio del estudio. Los análisis se estratificaron en función del tiempo transcurrido hasta la cicatrización de la úlcera (0 a 6 meses y de 6 a 12 meses), ya que las úlceras que cicatrizaron en seis meses fueron menos graves que las que sanaron entre seis y doce meses, lo que puede haber influido en la CVRS. Una consideración adicional para esta estratificación fue que el tiempo entre dos mediciones de CVRS influye en la diferencia entre las mediciones: se espera una pequeña diferencia con una gran correlación con un intervalo corto y una gran diferencia con una correlación más pequeña, con un intervalo largo. Los análisis se corrigieron para las siguientes covariables que probablemente afectarían el resultado: sexo; años; duración de la diabetes; profundidad de la úlcera; tamaño de la úlcera; duración de la úlcera; localización de la úlcera; presencia de edema perilesional, infección, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca, trastorno neurológico, incapacidad para pararse o caminar sin ayuda, discapacidad visual, enfermedad renal en etapa terminal y polineuropatía diabética. El cambio medio de la CVRS con el IC95% se estratificó para las úlceras que no cicatrizaron, las úlceras que cicatrizaron en 6 meses y las úlceras que cicatrizaron en 6 a 12 meses. La diferencia en la incidencia de amputaciones menores y la distribución de covariables medidas en el momento de la presentación entre quienes su úlcera cicatrizó en 6 meses y quienes la úlcera cicatrizó en 6 a 12 meses se evaluó mediante pruebas de chi cuadrado (variables categóricas) y pruebas t (variables continuas). La asociación entre una amputación menor y un cambio de CVRS en personas con una úlcera cicatrizada en el seguimiento se analizó en modelos de regresión lineal. La naturaleza longitudinal de los datos (hasta dos registros de CVRS por paciente) se ajustó mediante ecuaciones de estimación generalizadas (GEE). La puntuación de propensión se usó para ajustar los factores de confusión conocidos, intentando superar la falta de asignación al azar [19]. Esta puntuación de propensión, la probabilidad de una amputación menor estimada a partir de los datos disponibles, se calculó a partir de una regresión logística multivariable que incluye todas las covariables y el centro antes mencionado. Los pesos usados en la regresión lineal son la inversa de la probabilidad estimada de ocurrencia observada de amputación menor: el puntaje de propensión para personas que tuvieron amputación, y uno menos el puntaje de propensión para las que no tuvieron amputación. Todos los análisis se realizaron

utilizando SAS 9,4; el nivel de significancia se fijó en 5%. De los 1088 casos incluidos que concluyeron el estudio Eurodiale, 70 (6%) murieron y 50 (5%) sufrieron una amputación mayor y, por lo tanto, 968 pacientes estaban disponibles para el análisis. De estos, 837 (86%) sanaron durante el seguimiento y 131 (14%) no sanaron a los doce meses. De las úlceras curadas, 543 (66%) curaron dentro de los seis meses y 278 (36%) después de seis, pero antes de los doce meses. De las personas que sanaron, 145 (18%) se sometieron a una amputación menor. La cicatrización de las úlceras tomó más tiempo en quienes se sometieron a una amputación menor en comparación con los que sanaron con un tratamiento conservador ( $p < 0,01$ ). En comparación con quienes sanaron con un tratamiento conservador, las personas que sanaron después de una amputación menor tenían úlceras más profundas y más grandes que se infectaron con mayor frecuencia y se localizaron en los dedos de los pies; el edema alrededor de la herida y la enfermedad arterial periférica también estuvieron presentes con mayor frecuencia (todos  $p < 0,01$ ). El sexo, la edad, la HbA1c, la duración de la diabetes, la duración de la úlcera y las comorbilidades fueron comparables entre los grupos. En las personas cuya úlcera no cicatrizó, la CVRS no cambió significativamente, excepto por una mejoría del dolor ( $p < 0,01$ ). En todos los pacientes cuya úlcera cicatrizó, la CVRS mejoró significativamente durante el período de tratamiento independientemente de la modalidad de tratamiento. En los análisis estratificados por tiempo de curación, la amputación menor no se asoció con un cambio significativo en la CVRS en comparación con el tratamiento conservador; ni en los cinco dominios EQ-5D, ni en el índice EQ-5D. En las personas que sanaron después de seis meses, la puntuación de ansiedad/depresión mejoró ( $p < 0,01$ ) en los que se sometieron a una amputación menor en comparación con los que recibieron un tratamiento conservador. La puntuación en los otros dominios EQ-5D y el índice EQ-5D mostró una mayor mejora en personas en las que se realizó una amputación menor en comparación con quienes recibieron tratamiento conservador, pero esta mejora no alcanzó significación estadística.



**Padecer diabetes con o sin complicaciones se asociaría a peor calidad de vida relacionada con la salud. La presencia de complicaciones de la diabetes en general, tendría puntuaciones más bajas de CVRS que la población general sana y que las personas con diabetes sin complicaciones. La presencia de 2 o más complicaciones tendría mayor impacto que la presencia de 1 sola complicación.**

**La ERC en etapa terminal y la RD que amenaza la visión, tendrían el mayor impacto. La presencia de RD no proliferativa o pre-proliferativa no afectaría la calidad de vida.**

Un estudio transversal (China, 2017,  $n=1275$  personas con DM, 518 con complicaciones) evaluó la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y las preferencias de salud a través de los cuestionarios SF-12 y SF-6D, respectivamente[151]. La población incluía personas con diabetes de 18 y más años sin y con complicaciones macro o microvasculares, como enfermedades cardíacas, ACV, ERC y RD, para proporcionar los datos empíricos contemporáneos para la evaluación económica del manejo de la diabetes en la población china. Se utilizó regresión multivariable, ajustando por parámetros sociodemográficos y clínicos. Se incluyeron personas de la población general sana de dos muestras (consultas en centros de atención primaria y segundo nivel de

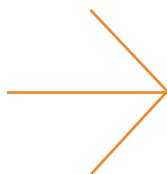


atención) como comparador. Desde un cuatrimestre (septiembre de 2012 a enero de 2013) se reclutaron personas con diabetes para la evaluación de los resultados de dos programas de mejora de la calidad. Para complementar la muestra en la que la mayoría (77%) estaban libres de complicaciones, se reclutaron personas con diabetes con presencia de complicaciones que asistían a consultas con endocrinología, nefrología y/o oftalmología. Se realizaron entrevistas telefónicas para completar la Encuesta de Salud SF-12v2 de China (HK) y un cuestionario sobre sociodemografía y utilización de servicios de salud privada. Las características clínicas que incluyen edad, sexo, tabaquismo, duración de la DM, HbA1c, presión arterial, perfiles de lípidos y diagnósticos clínicos de complicaciones diabéticas se extrajeron del Sistema de Gestión Clínica de la Autoridad Hospitalaria de Hong Kong. Se utilizó el formulario abreviado chino validado (Hong Kong)-12v2 (SF-12v2) para medir la CVRS, con ocho dominios en un rango de escala de 0 a 100 (a mayor puntaje, mejor calidad de vida) cuyos dominios son: funcionamiento físico (PF), rol físico (RP), dolor corporal (BP), salud general (GH), vitalidad (VT), funcionamiento social (SF), rol emocional (RE) y salud mental (MH). Las puntuaciones de los ocho dominios se agrupan en dos componentes: el componente físico (PCS) y el componente mental (MCS). La preferencia de salud se midió mediante el SF-6D que se deriva de siete de los doce elementos del SF-12v2 calculado por el algoritmo de puntuación específico de la población china de Hong Kong. El rango teórico de la puntuación de utilidad basada en preferencias del SF-6D varía de 1 para la salud completa a 0,315 para el peor estado de salud posible para la población china de Hong Kong.

La edad promedio de los sujetos del estudio sin complicaciones fue generalmente más joven que la de aquellos con complicaciones. La duración media de la diabetes en quienes no presentaban complicaciones fue de 7,76 años, y en quienes presentaban alguna complicación, entre 10 y 17 años. En comparación con la muestra de población general sana, las personas con diabetes tuvieron puntuaciones más bajas en SF-12v2 PF, BP, GH, VT y PCS. La puntuación de preferencia por la salud fue similar en ambos grupos, personas con diabetes del estudio y la muestra de población sana general ( $0,862 \pm 0,113$  frente a  $0,863 \pm 0,102$ ,  $p=0,922$ ). En comparación con la muestra de población sana, el grupo con diabetes tenían un PCS más bajo, presentaran o no complicaciones. En el grupo sin complicaciones las puntuaciones fueron más altas en SF, RE, MH y MCS, pero más bajas en GH, VT y PCS. Todas las personas con DM con complicaciones mostraron puntuaciones más bajas en FP, PA, GH y VT que la muestra de población general sana. En comparación con quienes tenían diabetes sin complicaciones, los que presentaban complicaciones (excepto aquellos con RD no proliferativa o pre proliferativa), tuvieron puntuaciones más bajas en PCS. Personas con complicaciones cardiovasculares tuvieron puntuaciones más bajas en todas las puntuaciones del dominio SF-12v2, excepto la puntuación MH para enfermedad cardíaca y GH para ACV. Respecto a la enfermedad microvascular, los sujetos con RD no proliferativa o pre RD y función renal reducida moderada no mostraron mucha diferencia en las puntuaciones de SF-12v2 en comparación con los sujetos sin complicaciones, mientras que aquellos con ERC en etapa terminal y RD que amenaza la visión mostraron medias más bajas en la mayoría de las puntuaciones del SF-12v2. Después del ajuste por parámetros sociodemográficos, clínicos y complicaciones coexistentes, los sujetos con

cualquier complicación diabética tuvieron puntuaciones más bajas en todos los dominios SF-12v2 excepto MH y MCS, en comparación con aquellos sin complicaciones. ACV, ERC estadio terminal y RD que amenaza la visión se asociaron con puntuaciones más bajas en la mayoría de los dominios SF-12v2, mientras que RD no proliferativa o pre proliferativa no se asoció con ninguna disminución o aumento significativo en ninguna puntuación SF-12v2. La cardiopatía se asoció con puntuaciones más bajas en GH y SF. En comparación con la muestra de población general sana, los registros de diabetes sin complicaciones tuvieron una puntuación de preferencia de salud más alta ( $0,882 \pm 0,102$  versus  $0,863 \pm 0,102$ ,  $p=0,025$ ). Los sujetos con enfermedades cardíacas, accidente cerebrovascular, ERC en etapa terminal y RD que amenaza la visión tenían puntuaciones de preferencia de salud SF-6D más bajas que la muestra de población general sana y personas con DM sin complicaciones. Luego del ajuste de los parámetros sociodemográficos y clínicos, el accidente cerebrovascular, ERC en etapa terminal y RD que amenaza la visión se asociaron con una menor preferencia por la salud SF-6D, con reducciones de  $-0,042$  (IC95%  $-0,072$  a  $-0,012$ ),  $-0,055$  (IC95%  $-0,093$  a  $-0,017$ ) y  $-0,043$  (IC95%  $-0,075$  a  $-0,010$ ), respectivamente. El efecto marginal de la enfermedad cardíaca se volvió insignificante  $-0,017$  (IC95%  $-0,042$  a  $0,008$ ). El impacto en la CVRS aumentó con el desarrollo de complicaciones, especialmente si había dos o más. Sujetos con dos o más complicaciones tuvieron puntuaciones de preferencia de salud SF-12v2 PF, RP, BP, VT, PCS y SF-6D más bajas que aquellos con una sola complicación.

### **Detección de retinopatía diabética**



**La mayoría de las personas con DM creía que deberían hacerse exámenes de la vista cada año y solo muy pocos pensaban que cada 2 y 3 años era suficiente. La mayoría seguiría asistiendo a los exámenes oftalmológicos independientemente de la 'incomodidad de las gotas para los ojos', la 'incapacidad para conducir después del examen ocular', tener que asistir en una "fecha fija', la 'ubicación de la clínica' y la 'actitud del personal'**

Un estudio transversal del servicio nacional de detección de retinopatía diabética del Reino Unido [202,203] representativa de Gales, evaluó la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de las personas con DM, su historia de diabetes, su experiencia con el Servicio de detección de retinopatía diabética de Gales, los costos de asistencia de detección a cargo del paciente y sus opiniones sobre el rastreo anual y bienal mediante una encuesta realizada entre octubre de 2009 y enero de 2010. Se utilizó el EQ-5D para medir calidad de vida y un cuestionario adicional de preguntas para recabar las opiniones sobre la detección de retinopatía diabética, los costos de asistir a la detección (persona- costos asumidos) y opiniones sobre los intervalos de detección anuales y bienales. EQ-5D es una medida genérica validada, relacionada con la salud y basada en preferencias que comprende cinco dominios: movilidad; cuidados personales; actividades habituales; dolor e incomodidad; ansiedad y depresión. Cada dominio tiene tres niveles (sin problemas, algunos problemas y muchos problemas). Se pidió a los y las encuestados/as que indicaran su salud actual mediante una escala analógica visual, donde cero representaba la peor salud imaginable y 100 representaba la

mejor salud imaginable. Se exploraron las características de un servicio de detección de retinopatía diabética pidiendo que indicaran la importancia de siete características: 1. tiempo de viaje al lugar del examen ocular; 2. período de tiempo para recibir los resultados; 3. información detallada sobre el proceso de evaluación ocular; 4. costo de asistir a un examen de la vista; 5. explicación de los resultados; 6. tiempo de espera en la clínica de detección de ojos; 7. examen ocular a intervalos regulares seguros; en una escala de "no importante" a "extremadamente importante". Estas características se generaron a partir de una revisión sistemática de la literatura sobre el rastreo de la retinopatía diabética. Las opiniones en torno a la asistencia a una clínica de detección de retinopatía diabética se obtuvieron preguntando si: el malestar por las gotas para los ojos, la incapacidad para conducir después de un examen ocular, una fecha fija para el examen ocular, la ubicación de la clínica de detección de ojos o la actitud del personal de la clínica; influirían en su decisión de asistir a la detección. También se evaluaron las actitudes hacia los intervalos de detección para establecer si considerarían aceptable la detección de RD cada 2 o 3 años en lugar de anualmente, si la evidencia médica mostraba que era seguro y se les preguntó acerca de los costos personales incurridos por asistir a la consulta. De 1550 cuestionarios entregados se respondieron n=621, de los cuales 21 se excluyeron del análisis por falta de datos lo que proporcionó un 39% de respuestas utilizables (n=600). El 60% de los encuestados tenían 65 años o más, el 58% eran varones, 347 recibían ADO. La puntuación media del EQ-5D fue 0,74 (DE 0,30) y la del cuestionario adicional fue 71,0 (DE 18,7). La duración media conocida de la diabetes era de 8,5 años (DE 7,8) y el número medio de veces que informaron que se habían examinado los ojos en los últimos 5 años fue de 3,2 veces (DE 1,55). Del total de 600 encuestados/das, 408 informaron que se someten a exámenes de los ojos aproximadamente una vez al año. La mayoría (507/600) creía que deberían hacerse exámenes de la vista cada año, 72 cada 2 años y 6 cada 3 años. Más de la mitad (340/600), con una duración media conocida de la diabetes de 7,8 años (DE 6,29), respondieron que se les informó que en la última revisión no habían presentado "cambios" en sus ojos. Para quienes se les informó que había "algunos cambios" (141/600), la duración media conocida de la diabetes fue de 11,8 años (DE 9,30). Las opiniones fueron contradictorias respecto al "tiempo de viaje al lugar del examen ocular", con un total de 141 (23,5%) que informaron tener que recorrer 7,7 km promedio lo consideraron "extremadamente importante", y un número similar 139 (23,2%) que recorrían en promedio 6,4 km consideraron que "no era importante". Con respecto al "período de tiempo para recibir los resultados" e "información detallada sobre el proceso de detección ocular", un total de 370 (61,7%) y 399 (66,5%), respectivamente, dijeron que esto era "extremada o moderadamente importante". Se informó el "costo de asistir a un examen de la vista" como "no importante" en un el 35,7%. Para "la explicación de los resultados", 440 (73,3%) dijeron que esto era "extremada o moderadamente importante". Las opiniones sobre los "tiempos de espera en la clínica" fueron variadas, aunque la mayoría 147 (24,5%) dijo que esto "no era importante". Por último, en lo que respecta a las opiniones sobre "exámenes oculares a intervalos regulares seguros", 403 (67,2%) personas encuestadas dijeron que esto era "extremadamente importante" para ellas. Más del 80% seguirían asistiendo a los exámenes oftalmológicos independientemente de la 'incomodidad de las gotas para los ojos', la 'incapacidad para conducir después del examen ocular', la 'fecha fija para el examen ocular', la 'ubicación de la clínica de

exámenes oftalmológicos' y la 'actitud del personal de la clínica'. Más de la mitad, 390 (65,0%) aceptarían la detección cada 2 o 3 años en lugar de anualmente, si la evidencia médica demostrara que es seguro, mientras que 197 (32,8%) dijeron que no era aceptable. En promedio, las personas encuestadas viajaron 4,6 millas (DE 4,93) hasta el lugar. El modo de transporte más común informado fue el automóvil, con 336 (56,0%) que viajaban con un conductor acompañante y 84 (14,0%) conducían por su cuenta. De las 367 (61,2%) personas que informaron ir acompañadas a la clínica, 80 (21,8%) informaron que sus acompañantes tenían que ausentarse del trabajo.

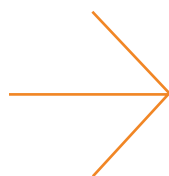
## **Retinopatía diabética**



**Las complicaciones oculares como la retinopatía diabética (RD) fueron las complicaciones que más les preocuparon a las personas con DM. Las personas con enfermedad ocular y edema macular fueron más propensas a calificar su salud como regular o mala y tener días físicamente insalubres y actividades diarias restringidas.**

El estudio del barómetro de la retinopatía diabética fue realizado en dos fases y en varios países, por la Federación Internacional sobre el Envejecimiento (IFA), la Agencia Internacional para la Prevención de la Ceguera (IAPB) y la Federación Internacional de Diabetes (IDF), para investigar entre profesionales de la salud (n=2.329) y personas adultas con diabetes (n=4.340), el nivel de concientización de la RD y el edema macular diabético, la disponibilidad y la naturaleza de los servicios de salud y apoyo para las personas con estas afecciones y la carga de morbilidad social y económica asociada[152]. La primera fase fue un estudio cualitativo que comprendía entrevistas en ocho países con muestra representativa de las regiones y los niveles de ingresos. La segunda fase consistió en un estudio cuantitativo que comprendía la investigación documental y la generación de nuevos datos a partir de una encuesta realizada en 41 países. La encuesta de personas con diabetes constaba de 46 preguntas divididas en cuatro secciones que indagaban sobre la información de los encuestados, el conocimiento y la atención actual de la DM, las pruebas de detección y la calidad de vida. La encuesta a profesionales constaba de 43 preguntas sobre las características de los y las profesionales y la práctica e información específica de especialistas en oftalmología. La población de estudio incluyó personas adultas con DM, autoseleccionadas, predominantemente de organizaciones de pacientes, así como de organizaciones de adultos mayores. Resultados de la encuesta reflejan que 85% era consciente del riesgo que la enfermedad supone para sus ojos, siendo las complicaciones oculares como la RD las que más les preocupan (40%), por encima de la enfermedad cardiovascular (17%), la amputación (16%), los problemas de riñón (13%) o los daños en el sistema nervioso (4%). En relación con las modalidades de tratamiento, quienes presentaban enfermedad ocular y edema macular preferían más comúnmente láser, seguido de cirugía y terapia anti-VEGF. Así el tratamiento se hubiese completado o continuase, la mayoría sintió que había tenido éxito y que su visión había mejorado o, al menos, había permanecido igual. El motivo principal para no haberse sometido al tratamiento fue que el/la médico/a o especialista tratante no hubiese realizado la recomendación, aunque para otros el costo del tratamiento fue prohibitivo. La carga social y económica de tener un

diagnóstico de RD y edema macular fue “inequívocamente difícil” y tocó la vida no solo de la persona con diabetes sino también de su familia, amistades y colegas de trabajo. Otro hallazgo del estudio fue el impacto que la RD y el edema macular tienen en la función de una persona, su capacidad para ser autónoma e independiente, para tener un trabajo remunerado, participar en la vida familiar y las actividades sociales normales. Uno de cada tres personas encuestadas tenía dificultades para conducir un automóvil, una cuarta parte tenía problemas para trabajar o mantener un empleo y para asumir las responsabilidades básicas del hogar, como cocinar o limpiar. Además, las actividades de ocio y los viajes en general se consideraron problemáticos. Las limitaciones en las actividades diarias, incluido el manejo básico de su afección subyacente, fueron mucho más frecuentes en las personas con enfermedad ocular y edema macular diabético que en las personas sin enfermedad ocular. En uno/a de cada cinco, el manejo deficiente de la diabetes, combinado con las dificultades para hacer ejercicio y cocinar, es un conjunto de factores que podrían generar más complicaciones. Las personas con enfermedad ocular y edema macular diabético fueron más propensas a calificar su salud como regular o mala y tener días físicamente insalubres y actividades diarias restringidas. El estudio mostró que las personas con diabetes y pérdida de visión asociada experimentaron una sensación de bienestar significativamente disminuida, así como una pérdida de autonomía y, para algunos, cambios en su rol y responsabilidades dentro de la familia. Si bien la mayoría de los encuestados se habían sometido a un examen de la vista, seguían existiendo muchas barreras, incluidos los altos costos de los exámenes, el temor al tratamiento o los resultados y los largos tiempos de espera para programar una cita o el día de la cita.



**Profesionales y personas con diabetes mostraron un buen conocimiento de la diabetes y RD. Las personas con diabetes tenían un buen conocimiento del impacto de la enfermedad en el ojo, los pies y enfermedad coronaria, como posibles complicaciones. Respecto a las barreras para la adherencia, profesionales y trabajadores de salud clasificaron el costo como la barrera más importante para el cumplimiento, pero para las personas con diabetes las barreras fueron las actitudes de médicos y médicas, como las cancelaciones de turnos o su formación deficiente.**

Un estudio cualitativo realizado en China evaluó el conocimiento y las actitudes de médicos/as, personas con diabetes y agentes de salud comunitarios hacia el glaucoma y la retinopatía diabética para diseñar módulos e intervenciones de capacitación médica más efectivos para mejorar el cumplimiento del paciente[202]. Se realizaron 9 *Focus Group* (FG) de 7 a 9 participantes cada uno incluyendo a médicos/as, personas con DM y trabajadores de salud de la aldea con duración entre 60 a 80 minutos. Participaron en total: 22 médicos/as, 23 personas con DM y 25 agentes de salud comunitarios. Entre los médicos/as se incluyeron 8 especialistas en oftalmología (36%); 9 especialistas en otorrinolaringología (41%); y 5 internistas (23%), elegidos al azar de las listas de personal en 3 hospitales. En cada grupo se incluyó al menos un médico/a con entrenamiento visual y un/a internista; se seleccionaron al azar personas con diagnóstico de glaucoma (n=3, 13%), diabetes (n=13, 57%) o RD (n=7, 30%) de usuarios/as del sistema de salud en ambulatorio e internación en los 3 hospitales. En cada grupo participaron al menos 1 persona con glaucoma y 1 con diabetes o RD; finalmente, los agentes de

salud se seleccionaron al azar. La dinámica consistió en una breve introducción al proceso de FG y 1 o 2 preguntas abiertas sobre los temas de interés (glaucoma, diabetes y retinopatía diabética, adherencia al tratamiento, papel potencial de los agentes sanitarios en la prestación de atención oftálmica y diabética, etc.). Después de completar los FG, se pidió que identificaran: "¿Cuáles son las barreras más importantes para quienes vienen a este hospital para recibir tratamiento y seguimiento?" y "¿Cuál de estos métodos para mejorar la demanda y el cumplimiento de la atención por parte de las personas con diabetes es probablemente más eficaz?". Además, se pidió al grupo de agentes de salud que clasificaran una variedad de posibles tipos de capacitación o equipo que podrían proporcionarse y los objetivos de salud. Se codificaron las transcripciones de las entrevistas de forma independiente utilizando un software de análisis de datos cualitativos (NVivo 8.0; QSR International Inc). La edad media de los 22 profesionales fue 33 años (DE 4,8; rango de edad 25 a 44 años), 17 (77%) eran varones y la experiencia laboral media fue 10,0 años (DE 4,8; rango 1 a 20 años). La edad media de las 23 personas con DM fue 61,8 años (DE 12,1; rango 27 a 76 años), 14 (61%) eran varones, 15 (65%) habían sido diagnosticados dentro de los 3 meses, 11 (48%) tenían solo escuela secundaria o menos educación, y 20 (87%) vivían con miembros de la familia. La población de 25 trabajadores de salud tenía una edad media de 47 años (DE 12), 22 (88%) eran varones, su experiencia laboral media era de 24,5 años (DE 12; rango 3 a 43 años), y 21 (84%) tenían solo educación secundaria o secundaria vocacional.

En relación con el conocimiento y actitudes respecto a la diabetes y la RD, profesionales y personas con DM mostraron un buen conocimiento de la enfermedad, incluidas sus características patológicas, diagnóstico, tratamiento, gravedad potencial y efecto sobre la visión. En todos los FG de médicos se nombraron una variedad de complicaciones oculares diabéticas, incluidos cambios vasculares retinianos, crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, opacidad del cristalino y glaucoma secundario, así como técnicas para diagnosticar enfermedades oculares como el examen de retina, fotografías del fondo de ojo y tomografía de coherencia óptica (OCT). Las personas con DM tendían a definir la diabetes por la polifagia, polidipsia, poliuria y caquexia, y algunos podían enunciar el papel de la insulina en la enfermedad. Además, tenían un buen conocimiento del impacto de la diabetes en el ojo, y varias también indicaron problemas en los pies y enfermedad coronaria como posibles complicaciones. Un grupo comprendió que la diabetes requería "tomar medicamentos durante toda la vida" y "es imposible curarla por completo". A su vez, identificaron a profesionales como una fuente importante de información sobre la enfermedad (junto con "familiares" y "el periódico"). Respecto a las barreras para el cumplimiento, tanto médicos/as como agentes de salud identificaron el costo como la barrera más importante para el cumplimiento del tratamiento seguidos por la falta de transporte y un familiar acompañante. A su vez asignaron una puntuación baja a la mala capacitación y actitud de servicio entre los proveedores. Las personas con diabetes, por otro lado, clasificaron la formación deficiente entre profesionales como su segunda barrera más importante; la más alta fue "se olvidó de la cita", y no clasificaron el "costo" entre sus 3 barreras principales. Todas las personas incluidas en el estudio fueron unánimes en la asignación de rangos bajos a las intervenciones financieras para mejorar el cumplimiento: pagos directos a profesionales o personas con diabetes. Los/as médicos/as tendían a objetar que tales enfoques "le

parecerán a la gente como métodos comerciales", estarían sujetos a abusos ("algunas personas vendrán al hospital para hacerse chequeos para obtener dinero, aunque no estén enfermas") y serían eficaces en motivar solo a aquellos con bajos recursos. Las personas con diabetes se mostraron escépticas acerca de recibir pagos y sentían que tales métodos estaban "demasiado comercializados". La educación del paciente y las llamadas telefónicas de enfermería para recordar las citas fueron consideradas como las intervenciones preferidas para mejorar el cumplimiento en los 3 grupos. Los/as médicos/as y las personas con diabetes señalaron que un beneficio adicional de las llamadas telefónicas de recordatorio de las enfermeras era que "reflejaba el papel de los trabajadores de salud comunitarios". El equipo de agentes de salud en general estuvo de acuerdo en que su nivel de capacitación en atención oftalmológica y diabetes era bajo. A excepción de las condiciones infecciosas, como los "ojos rojos", generalmente creían que las enfermedades oculares, y la RD en particular, no eran problemas comunes, pero la mayoría estuvo de acuerdo en que estas condiciones eran importantes debido a su posible efecto en la visión.



**La duración de la diabetes, la dificultad para aceptar la incertidumbre médica, el nivel educativo, el estado laboral fueron factores asociados significativamente con el nivel de retinopatía. El logro educativo fue el único factor asociado significativamente con el nivel de retinopatía en los participantes > 65 años. Los factores asociados significativamente con la nefropatía para las personas > 65 años de edad fueron la edad, el IMC y la duración de la diabetes.**

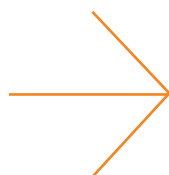
Un estudio realizado en Japón en 2016 (n=291, personas con DM2 con mal control metabólico o complicaciones inestables) en 2 clínicas ambulatorias de endocrinología utilizó un cuestionario de economía conductual modificado que incluía preguntas relacionadas con el estatus socioeconómico[204]. Las personas fueron derivadas por médicos/as generales u otros departamentos del hospital debido a un control metabólico deficiente o complicaciones inestables. El objetivo fue determinar el efecto del estatus socioeconómico y la propensión conductual sobre la evolución de las complicaciones en personas con DM2. La tasa de respuesta fue del 81,8% (238/291). En el análisis, el nivel de retinopatía se representó como una variable ordinal con tres valores posibles: 0, sin retinopatía diabética; 1, retinopatía diabética simple; o 2, retinopatía diabética preproliferativa y retinopatía diabética proliferativa que incluye fotocoagulación panretiniana. La nefropatía se representó mediante una variable ordinal con cuatro valores posibles según el estadio de nefropatía: 1, estadio 1; 2, etapa 2; 3, etapa 3; o 4, etapas 4 y 5. El ingreso personal y el ingreso familiar se obtuvieron por autoinforme como datos categóricos, y los valores de la mediana para cada categoría se trataron como variables continuas con un máximo de 11 millones de yen. Se utilizaron métodos de regresión logística escalonada para identificar los elementos de la encuesta asociados con el progreso de la retinopatía o nefropatía. Las 20 preguntas del cuestionario, edad, sexo, duración de la diabetes, IMC y HbA1c en el momento de la encuesta se ingresaron como variables independientes en el modelo de regresión escalonada. Considerando que las diferencias del estatus socioeconómico en la salud dependen de la edad (son mayores en la juventud y mediana edad, y no tan pronunciado entre las personas mayores), se dividió a los participantes en dos grupos según su edad (> o < 65 años) para un análisis más detallado. El IMC fue significativamente más alto en

los pacientes > 65 años de edad y la duración de la diabetes fue más prolongada en el mismo grupo. La proporción de género, HbA1c, prevalencia de retinopatía y nefropatía no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos de edad. La duración de la diabetes, la procrastinación, el nivel educativo y el nivel de ahorro (no aumentado) fueron factores asociados significativamente con el nivel de retinopatía. El sexo (varón), el IMC y la falta de sueño fueron factores asociados con el nivel de nefropatía. El logro educativo fue el único factor asociado significativamente con el nivel de retinopatía en los participantes > 65 años. El sexo (varón), la duración de la diabetes, la procrastinación, el gasto médico, la preferencia por el riesgo y el estado laboral se asociaron débilmente con la retinopatía ( $p=0,05$ ). Los factores asociados significativamente con la nefropatía para las personas de 65 años de edad fueron la edad y el IMC. La duración de la diabetes, la falta de voluntad para aceptar la incertidumbre médica y el estado laboral se asociaron significativamente con el nivel de retinopatía. Solo la duración de la diabetes se asoció significativamente con la nefropatía en los y las participantes mayores. El logro educativo de la escuela secundaria o inferior (es decir, 12 años de educación) fue un factor de riesgo significativo para la progresión de la retinopatía en > 65 años de edad (prueba Pear2 de Pearson,  $p=0,0058$ ); el riesgo exhibió un umbral en el nivel de la escuela secundaria y no hubo diferencias marginales entre los niveles de logro educativo por encima de la escuela secundaria (es decir, 13 a 16 años o más de educación). No hubo asociación entre el nivel de retinopatía y el nivel educativo en participantes mayores (prueba de la  $\chi^2$  de Pearson,  $p=0,89$ ). El nivel educativo y los ingresos están estrechamente relacionados; por lo tanto, se analizó la relación entre retinopatía, nivel educativo e ingresos. El nivel de ingresos personales no difirió entre los niveles de retinopatía (prueba de Kruskal-Wallis,  $p=0,51$ ) y los ingresos familiares tendieron a ser más altos en los participantes, > 65 años de edad sin retinopatía diabética (pruebas de Kruskal-Wallis,  $p=0,032$ ). Aunque participantes con un título universitario o de posgrado mostraron ingresos personales (prueba de Kruskal-Wallis,  $p=0,0073$ ) e ingresos familiares (prueba de Kruskal-Wallis,  $p=0,028$ ) significativamente más altos, la diferencia entre los ingresos personales y los del hogar no fue significativa para otros niveles de logro educativo.



## Anexo 5

### Elaboración de las Recomendaciones



#### **A. Sistema GRADE de valoración de la evidencia y fuerza de las Recomendaciones**

**Es importante resaltar que ni el equipo de salud ni la población beneficiaria deberían ver las recomendaciones como obligación. Incluso las recomendaciones fuertes basadas en evidencia de alta calidad no se aplicarán a todos los pacientes ni en todas las circunstancias[172].**

#### **Marco de traspaso de la Evidencia a la Recomendación (EtD)**

Las recomendaciones se elaboran como respuesta a las preguntas clínicas a partir del perfil de evidencia y tabla SoF conforme a un marco de traspaso de la Evidencia a la Recomendación del inglés “*Evidence to Decision*” (EtD), es decir, la recomendación. Dicho marco, es una herramienta que tiene por objetivo facilitar el proceso de traspaso de la evidencia a las recomendaciones proveyendo una estructura que permite exponer y analizar toda la evidencia relevante en relación a una pregunta determinada, con el fin de definir la dirección y la fuerza de la recomendación dado el contexto de implementación [172].

En ese proceso, también se tienen en cuenta la aceptabilidad y factibilidad respecto a recomendar/sugerir cada intervención. Para ello, se consideraron políticas y datos epidemiológicos locales liderados desde el Ministerio de Salud de la Nación en el marco de la Estrategia Nacional para la Prevención y el Control de las Enfermedades No Transmisibles y el Plan Nacional de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la DM2 en el PNA.

Así, la interrelación del conocimiento de la situación nacional aportados por el Programa Nacional de Prevención y Control de las Personas con Diabetes Mellitus; la mirada de terreno brindada por el panel federal de implementación que convoca a todos los y las referentes provinciales relacionados con el tema de la guía; la existencia y análisis de los patrones de uso y de los costos del listado de fármacos esenciales en cuanto a la provisión de medicamentos gratuitos a nivel nacional (Programa REMEDIAR); el análisis de estudios nacionales aportados por las Sociedades Científicas e investigadores participantes; la experiencia en implementación de GPC de la DNAIENT en el país (GPC de DM2 2008/2019, tratamiento de la adicción al tabaco 2005/2011/2020; y las GPC sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la Obesidad 2013, EPOC 2015, HTA 2019, etc.); y el análisis de valores y preferencias de las personas con diabetes, se cuentan entre los componentes más relevantes a señalar que contribuyeron a enriquecer y soportar la discusión en el proceso de construcción de las recomendaciones. GRADE propone marcos flexibles con el propósito de ayudar a los paneles a moverse de la evidencia a las recomendaciones. La intención es: informar a los miembros del panel los juicios acerca de los pros y contras de cada opción (intervención) que se

considera, asegurar que los factores importantes que determinan una recomendación (criterios) se toman en consideración, proporcionar un resumen conciso de la mejor evidencia disponible para informar los juicios acerca de cada criterio, ayudar a la estructura de discusión e identificar razones de desacuerdo, hacer las bases de las recomendaciones transparentes a los usuarios de las guías[172].

En la DNAIENT se consideran habitualmente, cuatro criterios a considerar, desde la perspectiva de la Salud Pública: calidad de la evidencia, balance entre los beneficios y los riesgos, valores y preferencias de la población destinataria y el uso de recursos. En base a este marco EtD, se propusieron recomendaciones como respuesta a las preguntas clínicas a partir del perfil de evidencia y tablas SoF. Las recomendaciones fueron redactadas de modo conciso con suficiente detalle de la acción a seguir. A su vez, se tuvo presente la secuencia clara entre las mismas, evitando ambigüedades o contradicciones para ser valoradas formalmente por el panel.

Los beneficios para la salud, los riesgos y los efectos secundarios de las intervenciones se consideraron al formular las recomendaciones, teniendo en cuenta las preferencias y los valores de los pacientes.

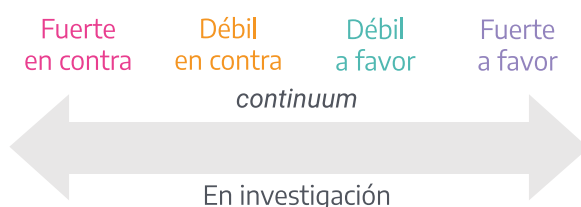
La recomendación final es un consenso basado en los juicios de los miembros del panel, informados por la evidencia presentada por el equipo elaborador y su experticia y experiencia. Para cada intervención evaluada se explicitaron las consideraciones y conclusiones del panel.

### Calidad de la Evidencia y Fuerza de la Recomendación

La **calidad de la evidencia** indica hasta qué punto podemos confiar en que el estimador del efecto es correcto, y la **fuerza de una recomendación** significa hasta qué punto podemos confiar en que poner en práctica una recomendación conllevará más beneficios que riesgos.

La **fuerza (o grado) de las recomendaciones**, resultará de consideraciones acerca de la evaluación de 4 criterios seleccionados: la calidad global de la evidencia, el balance entre beneficios y riesgos, los valores y preferencias de los pacientes, así como la consideración de los costos (utilización de recursos). Si bien se trata de un continuo, se expresa con terminología categórica: recomendación fuerte a favor (hazlo), recomendación condicional a favor (probablemente hazlo), recomendación fuerte en contra (no lo hagas), recomendación condicional en contra (probablemente no lo hagas) (figura A.5. y tabla A.8.).

**Figura A.5. Grado de las recomendaciones a favor o en contra**



El sistema GRADE permite calificar de forma independiente la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación ya que no sólo la calidad de la evidencia incide en la fuerza de una recomendación. Los desarrolladores de guías pueden querer agregar o eliminar criterios que son o no importantes para considerar. Entonces, las recomendaciones FUERTES son aquellas que cumplen con las siguientes condiciones:

- **C1:** juicio sobre la certeza (calidad global) de la evidencia para desenlaces críticos es generalmente alta o moderada.
- **C2:** estimación del balance positivo entre los beneficios para los pacientes que traerá aplicar la recomendación y los riesgos con los que puede asociarse.
- **C3:** estimación de que la recomendación será aceptable para los pacientes a los cuales se aplicará.
- **C4:** estimación de que el beneficio neto esperado de aplicar la recomendación justifica la utilización de los recursos que conlleva.

**Tabla A.8 Definición y alcance de las recomendaciones fuertes y condicionales[172]**

Grado de la R	Beneficio contra riesgo y costos	Implicancias para la práctica clínica	Implicancias para los pacientes	Implicancias para la salud pública
<b>Fuerte recomienda</b>	El balance beneficio/riesgo y de uso de recursos es claramente favorable.	La recomendación se aplica a la mayoría de los pacientes.	La mayoría de las personas querrían recibir la intervención y sólo una minoría no lo querría.	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones.
<b>Condicional/ sugiere</b>	El balance beneficio/riesgo y de uso de recursos tienen un margen estrecho.	La mejor acción puede variar según circunstancias o valores del paciente o la sociedad. Ayudar a los pacientes a tomar una decisión consistente con sus valores.	La mayoría de los pacientes querrían recibir la intervención pero muchos no lo querrían.	Es necesario un debate sustancial con la participación de todos los interesados.



## **B. Valoración de los criterios por el panel interdisciplinario de consenso**

Se constituyó un panel interdisciplinario de consenso conformado por 30 profesionales del equipo de salud de distintas profesiones, especialidades y regiones del país. El 11 de junio de 2020 se realizó una primera reunión por medios virtuales durante la cual se presentaron los alcances de la GPC, el proceso metodológico, las preguntas clínicas, se completaron las declaraciones de potenciales conflictos de intereses y se propuso la metodología de trabajo conjunto. Durante el encuentro el panel priorizó las preguntas clínicas en función de su relevancia y ponderó los desenlaces/resultados (*outcomes*) a fin de seleccionar los importantes y críticos. A su vez tuvieron la oportunidad de proponer nuevas preguntas clínicas y nuevos *outcomes*. Todas las preguntas clínicas propuestas por el equipo elaborador fueron consideradas relevantes y se estableció la importancia de cada desenlace (tabla A.9). El equipo elaborador procesó las declaraciones de conflictos de intereses.

**Tabla A.9. Valoración de desenlaces/resultados**

Desenlaces/resultados	Puntaje
<b>Pie diabético</b>	
Amputación mayor	9
Amputación menor	8
Úlcera y cierre de úlcera	7
Neuropatía diabética y pérdida de la sensibilidad protectora (PSP)	7
Sensibilidad (S) y especificidad (E) de las pruebas para neuropatía y PSP	7
Factores de riesgo de desarrollar úlcera y problemas activos del pie	6
<b>Neuropatía diabética dolorosa</b>	
Alivio del dolor	8
Calidad de vida relacionada con la salud	8
Mejoría de la calidad del sueño relacionada con el dolor	7
Efectos adversos serios (ej. arritmia)	7
Tasa de abandono (falta de eficacia/ efectos adversos/global)	6
Efectos adversos no serios (ej. mareos, somnolencia, edemas)	5
<b>Nefropatía diabética</b>	
Eventos cardiovasculares mayores (ECVM), mortalidad CV y global	9
ERC terminal con requerimiento de diálisis o trasplante	9
Progresión de la enfermedad renal (disminución FGe, aumento de la creatinemia)	7
Detección precoz de la nefropatía diabética	7
Reducción/progresión de la albuminuria	6
<b>Retinopatía diabética</b>	
Ceguera	9
Disminución de agudeza visual	7
Diagnóstico temprano de RD	7

La metodología de trabajo propuesta consistió en un intercambio a distancia a través del cual el panel ponderó los cuatro criterios y una segunda reunión al final del proceso para el consenso definitivo de la fuerza y dirección de las recomendaciones.

La valoración de los cuatro criterios fue realizada por cada miembro del panel en forma ciega a la respuesta de sus pares siguiendo la modalidad Delphi-RAND. La información producida por el equipo elaborador fue compartida con el panel a través de formularios electrónicos (Formulario de Google®) con opción de respuesta dicotómica (C1) o con escalas Likert (C2 a C4). Cada formulario incluyó las preguntas clínicas, junto con la síntesis de evidencia y las tablas de resumen (tablas SoF) para cada una de

las intervenciones evaluadas y el enunciado de los criterios a valorar. Se consideró que se alcanzaba consenso positivo en cada CRITERIO si al menos un 75% del panel respondía "SI" o "probablemente SI"; y se alcanzaba consenso negativo si al menos un 75% del panel respondía "NO" o "probablemente NO". En todos los casos era obligatorio justificar la respuesta. Además, podían aportar RS-MA para el período de búsqueda acordado, que considerasen omitidas por parte del equipo elaborador o para fundamentar en caso de disenso.

Posteriormente, a partir de la valoración de los criterios GRADE por parte del panel para cada una de las intervenciones evaluadas de construyeron los marcos de traspaso y se formularon las recomendaciones finales cuya fuerza y dirección, así como su apropiabilidad, fueron validadas en la segunda y última reunión plenaria con el panel realizada por medios virtuales el 21 de enero 2021, utilizando también formularios de Google®. Para la fuerza y dirección cada miembro del panel, en forma ciega a la respuesta de sus pares, debía responder de manera dicotómica ACUERDA: si/no. Respecto a la apropiabilidad, el panel reflexionó, en forma individual, sobre las ventajas y desventajas que tendría incluir cada una de esas recomendaciones, puntuando del 1 al 9, en relación a lo apropiado de incluir la recomendación en la guía: 1. Absolutamente NO apropiado, 2. NO apropiado, 3 Probablemente NO apropiado, 4. No estoy seguro, pero creo que NO, 5. Me da igual, 6. No estoy seguro, pero creo que SÍ, 7. Probablemente SI apropiado, 8. SI apropiado y 9. Absolutamente SI apropiado. De este balance, surgió la ponderación final. El punto de corte se determinó por mediana y rango intercuartilo (RIC). Si la mediana es mayor o igual a 7 y el RIC se encuentran entre 6 y 9 se llegó a consenso positivo y es apropiado incluir esa recomendación en la guía. Si la mediana es menor o igual a 3 y el RIC se encuentran entre 1 y 4: se llegó a consenso negativo y NO es apropiado incluir esa recomendación en la guía por lo que SE EXCLUYE. Si no se cumplen los criterios anteriores: el panel se mantuvo neutral por lo que debe ser valorada en un plenario. Todas las recomendaciones condicionales fueron reconocidas como importantes para ser parte de la presente GPC.

### **DE LAS 24 RECOMENDACIONES 8 CONCLUYERON COMO FUERTES y 16 COMO CONDICIONALES.**

#### **Recomendaciones claves**

Los y las referentes de los programas provinciales de diabetes valoraron por técnica Delphi-RAND las recomendaciones FUERTES según su relevancia y la factibilidad de ser implementadas, a fin de seleccionar las recomendaciones CLAVES. Participaron todas las jurisdicciones, es decir, las 23 provincias y la CABA, por vía electrónica durante marzo de 2021. Así las recomendaciones CLAVES son aquellas recomendaciones FUERTES que el panel valoró como las más relevantes y las más factibles de ser aplicadas en las diferentes jurisdicciones del país. Las mismas guiarán el proceso de implementación y se señalan con un asterisco en la tabla de recomendaciones.

## Anexo 6

### Revisión externa

Una vez realizado el consenso formal e incorporadas sus conclusiones al documento, es necesario someter la guía a evaluación externa para garantizar la rigurosidad del proceso y contribuir a incrementar la legitimidad y credibilidad de la misma.

Por un lado, la guía fue revisada por la **Dirección de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria** y, además, se convocó a participar a dos médicas revisoras externas, líderes de opinión reconocidas de nuestro medio: **María Eugenia Esandi y Solange Houssay**.

La Dirección de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria destacó el trabajo realizado, validó las tablas SoF y concluyó que el documento alcanza los estándares para ser incorporado al Programa Nacional de Garantía de calidad de la Atención Médica

Las revisoras resaltaron el trabajo de elaboración realizado con detalle de la estrategia para la búsqueda (términos de búsqueda empleados, las fuentes consultadas y el rango de fechas cubierto) que comprende tanto la búsqueda en la elaboración de la GPC Nacional sobre Prevención Diagnóstico y Tratamiento de la DM2 y, además, incorporó estrategias de búsqueda de guías específicas para cada tipo de complicación. En este sentido, fue una búsqueda exhaustiva, al complementar la búsqueda de GPC generales con la búsqueda de GPC específicas para cada complicación microvascular, lo mismo que para RS-MA.

Señalaron también que la guía incluye un apartado con las tablas SoF correspondientes a las evidencias identificadas por el grupo de desarrollo para dar respuestas a las preguntas clínicas formuladas. Se aplicó la metodología GRADE la cual emplea un método estandarizado para la valoración de las fortalezas y limitaciones del cuerpo de evidencia que responde a cada pregunta clínica. Cada tabla describe la valoración de la certeza de la evidencia, así como los posibles sesgos o aspectos que reducen la confianza en los resultados del/los estudio/s (y en el anexo 5, se describe claramente la metodología GRADE).

Las revisoras resaltaron además que se explicita claramente quiénes, con qué método y en qué momento se formularon las recomendaciones. Durante el proceso de desarrollo participaron múltiples profesionales e instituciones, incluyendo a aquellas que representan los valores y preferencias de las personas con diabetes. Se destaca también la representatividad de este grupo a nivel país. En los anexos metodológicos se provee una descripción muy detallada de la metodología empleada para la formulación de la recomendación y se sintetizan los resultados de la deliberación acorde al marco de Traspaso de la Evidencia a la Recomendación propuesta por la metodología GRADE. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos al emplear un método estandarizado,

como el que propone el sistema GRADE, el panel ha considerado el balance riesgos y beneficios al momento de formular las recomendaciones y provee información en el apartado correspondiente a cada recomendación. Remarcan además que el grupo de desarrollo empleó dos estrategias para incorporar la perspectiva de las personas con diabetes: por un lado, incluyó en el panel organizaciones que las representan (como la ADA, CUI-D.AR, FAD y LAPDI) y, además, realizó una búsqueda y síntesis de evidencia sobre sus valores y preferencias en relación a varias de las intervenciones consideradas en la guía.

Las revisoras remarcaron que existe una relación explícita entre las recomendaciones y las evidencias en las que se basan. Cuando se analiza el “resumen de hallazgos de cada pregunta clínica” estos se corresponden con los niveles de certeza descritos en las tablas SoF y los que luego se muestran en cada recomendación. La síntesis de la evidencia es muy exhaustiva.

Respecto a la claridad de la presentación de cada recomendación, las revisoras concuerdan con que las recomendaciones son claras y presentan un orden coherente entre ellas.

Mejoras señaladas/respuestas del equipo elaborador:

- El metabuscador del *National Guidelines Clearinghouse* dejó de actualizarse en Julio 2018. Quizás la búsqueda se realizó en el buscador de la Agencia. **Respuesta:** para el desarrollo de este documento, se incluyeron, entre otras GPC, aquellas seleccionadas para la elaboración de la GPC de DM2 2019, cuyo proceso inició en 2017, momento en que el metabuscador citado se encontraba activo. De todos modos, agregamos el de la *Agency for Healthcare of Research and Quality*, que también se utilizó.
- Una revisora sugirió agregar una descripción breve de la manera en la que se implementó la metodología para la producción de las tablas SoF (por ej. cantidad de revisores que participaron en la elaboración de cada tabla: ¿un revisor? ¿Dos revisores independientes? ¿Un revisor, con presentación de cada tabla al resto de revisores metodológicos?). En caso de que hubiera habido evaluación independiente o revisión posterior por el grupo de metodólogos, explicar la manera en la que se resolvieron discordancias en caso de estar presentes. **Respuesta:** hemos agregado las iniciales de los autores de las tablas SoF y explicitado que luego fueron discutidas con todo el equipo para consensuar el grado de certeza y posteriormente con el panel. En caso de disidencias se resolvió por consenso informal.
- Una revisora señaló que en el anexo, se podrían agrupar las tablas SoF por cada Pregunta Clínica de la GPC y, en el cuerpo de la guía, en la sección “Resumen de Hallazgos”, señalar las tablas SoF correspondientes que sustentan dicho resumen. **Respuesta:** hemos agregado el número de tabla SoF en cada resumen de hallazgos.

- Una revisora sugirió verificar la correspondencia entre las Preguntas Clínicas (PC) del cuerpo de la guía y las que figuran en las tablas SoF.  
**Respuesta:** las PICO pueden ser de primer o de segundo nivel. Las primeras son más genéricas y están explicitadas en el marco de traspaso (EtD). Las segundas son más específicas y están contenidas en las tablas SoF.
- Una revisora señaló que tanto en el cuerpo de evidencia como en las tablas SoF de algunos apartados se incluyen estudios primarios individuales, aunque no se especifica la RS-MA a partir de la cual se extrajeron los resultados. En algunas secciones, como en la que se refiere al cuidado del pie diabético, se menciona la RS-MA pero en otras no se la identifica (por ejemplo, detección de NP con diapasón o presión táctil). En la sección metodológica se detallan la inclusión y metodología de búsqueda de GPC y RS-MA. En caso de que se incluyan estudios primarios, se sugiere incluir los motivos o circunstancias en las que se los incluye como sustento de la formulación de la recomendación.  
**Respuesta:** para las PICO de diapasón y presión táctil, se utilizaron estudios individuales por no haber encontrado RS al momento de la búsqueda de evidencia (enero 2020). Se han hecho más visibles las citas en el resumen completo de evidencia de cada pregunta clínica. En las tablas SoF en algunos casos las RS-MA no siempre pudieron metaanalizar por la enorme heterogeneidad entre ECA (generalmente en pie diabético) y en esos casos se utilizaron estudios individuales (agregamos estas aclaraciones en el documento). En todos los casos la selección de estudios y las tablas SoF se realizan en base a los desenlaces priorizados. En algún caso, la RS aportó estudios que presentaban gran heterogeneidad, no pudiendo metaanalizarse, por lo que se seleccionaron los de mayor n por ser muy pequeños en general y poder mostrar el efecto con mejor tamaño de la información.
- Una revisora señaló que dada la extensión de la guía y con el fin de facilitar la vinculación explícita entre las recomendaciones, el resumen de hallazgos y las tablas SoF correspondientes, se sugiere que en la sección “Preguntas clínicas, marco de traspaso de la evidencia a las recomendaciones (EtD) y resumen completo de evidencia”, se incluyan también las recomendaciones (además de mencionarse en el resumen de hallazgos, las tablas SoF correspondientes). Una tabla inicial, conteniendo únicamente las Preguntas Clínicas y otra conteniendo las recomendaciones, que identifique las prioritarias, contribuirían a mejorar la calidad del reporte.  
**Respuesta:** por la extensión de la guía, intentamos no repetir información, no obstante, hemos realizado una tabla con las PICO que colocamos en el anexo 2 junto a la búsqueda bibliográfica. También para visibilizar la relación entre el marco de traspaso y las recomendaciones resultantes, hemos colocado unas tablas con las recomendaciones, luego de cada EtD. A su vez, la GPC comienza con un resumen de las recomendaciones en viñetas (puntos destacados de la guía) y las recomendaciones clave se identifican con un asterisco. La etapa de diseño sumará aún mayor claridad.



- Una revisora aportó algunas revisiones sistemáticas potencialmente útiles identificadas en PubMed sobre los temas de la GPC: 2 para métodos diagnósticos para neuropatía diabética; 1 para manejo del pie diabético con y sin úlcera por un equipo interdisciplinario; 2 para calzado y plantillas; 1 sobre la percepción de pacientes.  
**Respuesta:** agradecemos el valioso aporte. Algunas RS-MA se publicaron de manera posterior a la fecha en la que respondimos algunas preguntas clínicas. Ninguna cambia el nivel de certeza ni las recomendaciones, pero enriquecen la evidencia en la que se sustentan. Alguna ya estaba contenida como la del grupo de la IWGDF, ya que dicha RS es parte de la GPC de la IWGDF, seleccionada como insumo para la elaboración de nuestra guía. En otro caso la RS era sobre una intervención fuera de los alcances de la presente guía.
- **De las RS aportadas, hemos incorporado a la síntesis narrativa de la evidencia:**
  - Buggy A, Moore Z. *The impact of the multidisciplinary team in the management of individuals with diabetic foot ulcers: a systematic review.* J Wound Care. 2017 Jun 2;26(6):324-339. doi: 10.12968/jowc.2017.26.6.324. PMID: 28598756.
  - Coffey L, Mahon C, Gallagher P. *Perceptions and experiences of diabetic foot ulceration and foot care in people with diabetes: A qualitative meta-synthesis.* Int Wound J. 2019 Feb;16(1):183-210. doi: 10.1111/iwj.13010. Epub 2018 Nov 4. PMID: 30393976.

Además, se invitaron a participar de la revisión a los y las referentes de programas de diabetes de las 23 provincias de la Argentina y la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Panel Federal de Implementación). Simultáneamente, el documento preliminar se puso a disposición del público general a través de las páginas web de las sociedades científicas y académicas que participaron del panel de elaboración y estuvo disponible hasta el 27 de junio de 2021, no habiendo recibido sugerencias de mejora adicionales.

## Anexo 7

### Implementación de guías de práctica clínica

La implementación de una GPC supone la puesta en marcha de todo un proceso encaminado a trasladar sus recomendaciones a la práctica para alcanzar el objetivo con el que fueron elaboradas.

Este proceso incluye el diseño de múltiples intervenciones con el objetivo de:

- Aumentar el conocimiento, para que el equipo de salud y los pacientes conozcan las recomendaciones de la GPC.
- Cambiar actitudes, de modo que los integrantes del equipo de salud se convencan que las recomendaciones propuestas permiten mejorar los estándares de atención.
- Cambiar los hábitos y comportamientos de los profesionales en su práctica, aplicando las recomendaciones de la GPC, teniendo en cuenta además las preferencias del paciente y el impacto económico y administrativo.
- Modificar resultados, es decir, mejorar la calidad de atención y en definitiva la salud de la población con la adopción de las recomendaciones de la GPC.

Además de la difusión a través de referentes provinciales, sociedades científicas y demás entidades que integraron el panel interdisciplinario, así como las presentaciones en congresos, jornadas y otros eventos, la DNAIENT, conjuntamente con la elaboración de GPC, diseña y lleva adelante una estrategia de implementación tendiente a trasladar sus recomendaciones a la práctica y facilitar la toma de decisiones del equipo de salud. Esta estrategia integra acciones multidimensionales compuestas por:

- Elaboración y diseminación de versiones abreviadas de las GPC.
- Recordatorios.
- Intervenciones mediadas por pacientes.
- Intervenciones económicas.
- Capacitaciones.

#### Versiones abreviadas

Tienen como propósito, diseminar e implementar GPC, incorporando herramientas prácticas que faciliten la aplicación de las recomendaciones. Para ello integran las recomendaciones de la guía extensa, recomendaciones extrapoladas de otras GPC ya elaboradas que complementan o amplían las primeras; textos explicativos, cuadros, algoritmos y otras herramientas prácticas, para facilitar su implementación.

Dentro de las herramientas desarrolladas para favorecer la implementación de las GPC destaca el "Manual para el abordaje integral en el continuo de cuidados de personas con enfermedades no transmisibles en el primer nivel de atención" (en actualización)

que consolida las recomendaciones de todas ellas con la incorporación de herramientas prácticas y la aplicación para dispositivos móviles "Salud-ENT".

### **Recordatorios**

Como recordatorio se elaboran algoritmos diagnósticos y terapéuticos que pueden imprimirse para tenerlos accesibles en los consultorios de los centros de salud, en la enfermería o, adaptados para personas con diabetes, en la sala de espera. A su vez, se está trabajando con la Dirección Nacional de Sistemas de Información para incorporar en la historia clínica electrónica recordatorios para promover la aplicación de las recomendaciones fuertes de las GPC y demás documentos desarrollados para facilitar la toma de decisiones en el abordaje de las ENT.

### **Intervenciones mediadas por pacientes**

Se desarrollan materiales gráficos y videos educativos para que los pacientes conozcan las intervenciones recomendadas por las guías para prevenir y controlar adecuadamente las ENT y puedan solicitarlas si no las reciben. A su vez se capacita al equipo de salud en herramientas para ofrecer educación para el automanejo de enfermedades crónicas a su población a cargo.

### **Intervenciones económicas**

A través de los programas REDES DE SALUD, SUMAR y PROTEGER se transfieren incentivos económicos a las provincias para mejorar los procesos de atención de las personas con ENT y favorecer la aplicación de las recomendaciones fuertes de las GPC.

## Bibliografía

## Bibliografía

1. Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2, 2019. Buenos Aires, Argentina. [cited 2021 May 14]. Available from: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/guia-de-practica-clinica-nacional-sobre-prevencion-diagnostico-y-tratamiento-de-la-diabetes>
2. IDF Atlas 9th edition and other resources [Internet]. [cited 2020 Jul 2]. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en/resources/>
3. Ministerio de Salud de la Nación. Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Buenos Aires, Argentina, 2019[cited 2021 Mar 3]. Available from: [http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001622cnt-2019-10\\_4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001622cnt-2019-10_4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo.pdf)
4. Ministerio de Salud de la Nación. Estadísticas vitales. Información básica Argentina - Año 2019. ISSN: 1668-9054 Serie 5 Número 63 Buenos Aires, abril de 2021. [acceso 2021 Mayo 18]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/serie5numero63.pdf>
5. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Feb 7;358(6):580–91.
6. Schaper NC, Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA, et al. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update) [Internet]. Vol. 36, Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.3266>
7. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Embil JM, Albalawi Z, Bowering K, Trepman E. Foot Care. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42 Suppl 1:S222–7.
8. Marinovich S, Bisigniano L, Hansen Krogh D, Celia E, Tagliafichi V, Rosa Diez G, Fayad A: Registro Argentino de Diálisis Crónica SAN-INCUCAI 2019. Sociedad Argentina de Nefrología e Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante. Buenos Aires, Argentina. 2020. [cited 2021 Mar 10]. Available from: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-10/registro-argentino-dialisis-2019.pdf>
9. Bourne RRA, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2013 Dec;1(6):e339–49.
10. Ministerio de Salud de la Nación. Encuesta rápida de ceguera evitable. Buenos Aires, Argentina, 2013. [cited 2021 Jul 19]. Available from: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/encuesta-rapida-de-ceguera-evitable>
11. Ministerio de Salud. Pautas para la prevención y el abordaje ambulatorio del pie diabético. Buenos Aires, Argentina. 2021. Available from: <https://bancos.salud.gob.ar/bancos/materiales-para-equipos-de-salud>
12. Prevention guideline - IWGDF Guidelines [Internet]. IWGDF Guidelines. 2019 [cited 2020 Feb 19]. Available from: <https://iwgdfguidelines.org/prevention-guideline/>
13. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995 Jul 13;333(2):89–94.
14. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RAC. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;(6):CD007543.
15. Singer AJ, Tassiopoulos A, Kirsner RS. Evaluation and Management of Lower-Extremity Ulcers [Internet]. Vol. 377, *New England Journal of Medicine*. 2017. p. 1559–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra1615243>
16. Zuñil-Escobar JC, Martínez-Cepa CB, Martín-Urrialde JA, Gómez-Conesa A. Reliability and Accuracy of Static Parameters Obtained From Ink and Pressure Platform Footprints. *J Manipulative Physiol Ther*. 2016 Sep;39(7):510–7.
17. Frykberg RG. Diabetic foot ulcers: pathogenesis and management. *Am Fam Physician*. 2002 Nov 1;66(9):1655–62.
18. Vuorisalo S, Venermo M, Lepäntalo M. Treatment of diabetic foot ulcers. *J Cardiovasc Surg*. 2009 Jun;50(3):275–91.
19. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters E, JG, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections [Internet]. Vol. 54, *Clinical Infectious Diseases*. 2012. p. e132–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis346>
20. Bus SA, Armstrong DG, Gooday C, Jarl G, Caravaggi C, Viswanathan V, et al. Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update) [Internet]. Vol. 36, *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.3274>
21. Burnett O. Total contact cast. *Clin Podiatr Med Surg*. 1987 Apr;4(2):471–9.
22. International Diabetes Federation - Clinical Recommendations [Internet]. [cited 2020 Jul 2]. Available from: <https://idf.org/our-activities/care-prevention/diabetic-foot/clinical-recommendations.html>
23. Bernal DS, Samper Bernal D, Moneris Tabasco MM, Homs Riera M, Soler Pedrola M. Etiología y manejo de la neuropatía diabética dolorosa [Internet]. Vol. 17, *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2010. p. 286–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resed.2010.06.002>
24. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2018;42(1):S1–325.
25. Owings TM, Apelqvist J, Stenström A, Becker M, Bus SA, Kalpen A, et al. Plantar pressures in diabetic patients with foot ulcers which have remained healed. *Diabet Med*. 2009 Nov;26(11):1141–6.
26. Coughlin, M. J., Saltzman, C. L., & Mann, R. A. Mann's surgery of the foot and ankle E-Book: Expert Consult-Online. Elsevier Health Sciences; 2013.
27. van Netten JJ, Lazzarini PA, Armstrong DG, Bus SA, Fitridge R, Harding K, et al. Diabetic Foot Australia

- guideline on footwear for people with diabetes. *J Foot Ankle Res.* 2018 Jan 15;11:2.
28. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017 Jan;40(1):136–54.
  29. Ibrahim A. IDF Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for healthcare professionals [Internet]. Vol. 127, *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2017. p. 285–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2017.04.013>
  30. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, McFarlane P, Cherney D, Gilbert RE, Senior P. Chronic Kidney Disease in Diabetes. *Can J Diabetes.* 2018 Apr;42 Suppl 1:S201–9.
  31. Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Práctica Clínica Nacional de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial, Buenos Aires, Argentina, 2019. [cited 2021 Jul 20]. Available from: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/guia-de-practica-clinica-nacional-de-hipertension-arterial>
  32. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology.* 2018 Oct;125(10):1608–22.
  33. Navegar por los elementos · Catálogo de la Biblioteca CAO [Internet]. [cited 2021 Apr 17]. Available from: [https://www.oftalmologos.org.ar/catalogo/items/browse?advanced%5B0%5D%5Belement\\_id%5D=70&advanced%5B0%5D%5Btype%5D=is+exactly&advanced%5B0%5D%5Bterms%5D=Archivos+Argentinos+de+Oftalmolog%C3%ADa%2C+julio+de+2014%2C+nro.+1%2C+p.+5-41](https://www.oftalmologos.org.ar/catalogo/items/browse?advanced%5B0%5D%5Belement_id%5D=70&advanced%5B0%5D%5Btype%5D=is+exactly&advanced%5B0%5D%5Bterms%5D=Archivos+Argentinos+de+Oftalmolog%C3%ADa%2C+julio+de+2014%2C+nro.+1%2C+p.+5-41).
  34. Internal Clinical Guidelines team. *Diabetic Foot Problems: Prevention and Management.* London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016.
  35. Crawford F, Cezard G, Chappell FM, PODUS Group. The development and validation of a multivariable prognostic model to predict foot ulceration in diabetes using a systematic review and individual patient data meta-analyses. *Diabet Med.* 2018 Nov;35(11):1480–93.
  36. Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study [Internet]. Vol. 22, *Diabetes Care.* 1999. p. 1036–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.22.7.1036>
  37. Iorio A, Spencer FA, Falavigna M, Alba C, Lang E, Burnand B, et al. Use of GRADE for assessment of evidence about prognosis: rating confidence in estimates of event rates in broad categories of patients. *BMJ.* 2015 Mar 16;350:h870.
  38. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG. Lower-extremity amputation in diabetes. The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers [Internet]. Vol. 22, *Diabetes Care.* 1999. p. 1029–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.22.7.1029>
  39. Leese GP, Feng Z, Leese RM, Dibben C, Emslie-Smith A. Impact of health-care accessibility and social deprivation on diabetes related foot disease. *Diabet Med.* 2013 Apr;30(4):484–90.
  40. Nather A, Bee CS, Huak CY, Chew JLL, Lin CB, Neo S, et al. Epidemiology of diabetic foot problems and predictive factors for limb loss. *J Diabetes Complications.* 2008 Mar;22(2):77–82.
  41. Litzelman DK, Marriott DJ, Vinicor F. Independent physiological predictors of foot lesions in patients with NIDDM. *Diabetes Care.* 1997 Aug;20(8):1273–8.
  42. Feng Y, Schlösser FJ, Sumpio BE. The Semmes Weinstein monofilament examination as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy. *J Vasc Surg.* 2009 Sep;50(3):675–82, 682.e1.
  43. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care.* 2001 Feb;24(2):250–6.
  44. 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. International Cooperative Group for Clinical Examination Research. *J Gen Intern Med.* 1999 Jul;14(7):418–24.
  45. Kästenbauer T, Sauseng S, Brath H, Abrahamian H, Irsigler K. The value of the Rydel-Seiffer tuning fork as a predictor of diabetic polyneuropathy compared with a neurothesiometer. *Diabet Med.* 2004 Jun;21(6):563–7.
  46. Sharma S, Kerry C, Atkins H, Rayman G. The Ipswich Touch Test: a simple and novel method to screen patients with diabetes at home for increased risk of foot ulceration. *Diabet Med.* 2014 Sep;31(9):1100–3.
  47. Rayman G, Vas PR, Baker N, Taylor CG Jr, Gooday C, Alder AI, et al. The Ipswich Touch Test: a simple and novel method to identify inpatients with diabetes at risk of foot ulceration. *Diabetes Care.* 2011 Jul;34(7):1517–8.
  48. van Netten JJ, Price PE, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y, et al. Prevention of foot ulcers in the at-risk patient with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 Jan;32 Suppl 1:84–98.
  49. Liang R, Dai X, Zuojie L, Zhou A, Meijuan C. Two-Year Foot Care Program for Minority Patients with Type 2 Diabetes Mellitus of Zhuang Tribe in Guangxi, China [Internet]. Vol. 36, *Canadian Journal of Diabetes.* 2012. p. 15–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2011.08.002>
  50. Hamonet J, Verdíé-Kessler C, -C. Daviet J, Denes E, -L. NGuyen-Hoang C, -Y. Salle J, et al. Evaluation of a multidisciplinary consultation of diabetic foot [Internet]. Vol. 53, *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine.* 2010. p. 306–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2010.04.001>
  51. Calle-Pascual AL, Durán A, Benedí A, Calvo MI, Charro A, Diaz JA, et al. A preventative foot care programme for people with diabetes with different stages of neuropathy [Internet]. Vol. 57, *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2002. p. 111–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0168-8227\(02\)00024-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0168-8227(02)00024-4)
  52. van Putten M. Effectiveness of podiatry to prevent foot ulcers in diabetic patients with polyneuropathy [Internet]. <http://isrctn.org/>>. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/isrctn50646165>
  53. Cisneros LL. [Evaluation of a neuropathic ulcers prevention program for patients with diabetes]. *Rev Bras Fisioter.* 2010 Jan;14(1):31–7.

54. Monami M, Zannoni S, Gaias M, Nreu B, Marchionni N, Mannucci E. Effects of a Short Educational Program for the Prevention of Foot Ulcers in High-Risk Patients: A Randomized Controlled Trial [Internet]. Vol. 2015, *International Journal of Endocrinology*. 2015. p. 1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/615680>
55. Plank J, Haas W, Rakovac I, Gorzer E, Sommer R, Siebenhofer A, et al. Evaluation of the Impact of Chiropodist Care in the Secondary Prevention of Foot Ulcerations in Diabetic Subjects [Internet]. Vol. 26, *Diabetes Care*. 2003. p. 1691–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.6.1691>
56. Dargis V, Pantelejeva O, Jonushaite A, Vileikyte L, Boulton AJ. Benefits of a multidisciplinary approach in the management of recurrent diabetic foot ulceration in Lithuania: a prospective study. *Diabetes Care*. 1999 Sep;22(9):1428–31.
57. Armstrong DG, Harkless LB. Outcomes of preventative care in a diabetic foot specialty clinic [Internet]. Vol. 37, *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. 1998. p. 460–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1067-2516\(98\)80022-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1067-2516(98)80022-7)
58. Buggy A, Moore Z. The impact of the multidisciplinary team in the management of individuals with diabetic foot ulcers: a systematic review. *J Wound Care*. 2017 Jun 2;26(6):324–39.
59. Scirè V, Leporati E, Teobaldi I, Nobili LA, Rizzo L, Piaggese A. Effectiveness and safety of using Podikon digital silicone padding in the primary prevention of neuropathic lesions in the forefoot of diabetic patients. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2009 Jan;99(1):28–34.
60. Lavery LA, LaFontaine J, Higgins KR, Lanctot DR, Constantinides G. Shear-reducing insoles to prevent foot ulceration in high-risk diabetic patients. *Adv Skin Wound Care*. 2012 Nov;25(11):519–24; quiz 525–6.
61. Rizzo L, Tedeschi A, Fallani E, Coppelli A, Vallini V, Iacopi E, et al. Custom-made orthosis and shoes in a structured follow-up program reduces the incidence of neuropathic ulcers in high-risk diabetic foot patients. *Int J Low Extrem Wounds*. 2012 Mar;11(1):59–64.
62. Ulbrecht JS, Hurley T, Mauger DT, Cavanagh PR. Prevention of recurrent foot ulcers with plantar pressure-based in-shoe orthoses: the CareFUL prevention multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(7):1982–9.
63. Bus SA, Waaijman R, Arts M, de Haart M, Busch-Westbroek T, van Baal J, et al. Effect of custom-made footwear on foot ulcer recurrence in diabetes: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2013 Dec;36(12):4109–16.
64. Reiber GE, Smith DG, Wallace C, Sullivan K, Hayes S, Vath C, et al. Effect of therapeutic footwear on foot reulceration in patients with diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 May 15;287(19):2552–8.
65. Uccioli L, Faglia E, Monticone G, Favales F, Durolo L, Aldeghi A, et al. Manufactured shoes in the prevention of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 1995 Oct;18(10):1376–8.
66. Spencer S. Pressure relieving interventions for preventing and treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(3):CD002302.
67. López-Moral M, Lázaro-Martínez JL, García-Morales E, García-Álvarez Y, Álvaro-Afonso FJ, Molines-Barroso RJ. Clinical efficacy of therapeutic footwear with a rigid rocker sole in the prevention of recurrence in patients with diabetes mellitus and diabetic polyneuropathy: A randomized clinical trial. *PLoS One*. 2019 Jul 11;14(7):e0219537.
68. Buckley CM, Perry IJ, Bradley CP, Kearney PM. Does contact with a podiatrist prevent the occurrence of a lower extremity amputation in people with diabetes? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2013 May 8;3(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002331>
69. Winter GD. Formation of the Scab and the Rate of Epithelization of Superficial Wounds in the Skin of the Young Domestic Pig [Internet]. Vol. 193, *Nature*. 1962. p. 293–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/193293a0>
70. Edwards J, Stapley S. Debridement of diabetic foot ulcers [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd003556.pub2>
71. Piaggese A, Schipani E, Campi F, Romanelli M, Baccetti F, Arvia C, et al. Conservative surgical approach versus non-surgical management for diabetic neuropathic foot ulcers: a randomized trial. *Diabet Med*. 1998 May;15(5):412–7.
72. Elraiyah T, Domecq JP, Prutsky G, Tsapas A, Nabhan M, Frykberg RG, et al. A systematic review and meta-analysis of débridement methods for chronic diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg*. 2016 Feb;63(2 Suppl):37S – 45S.e1–2.
73. Patry J, Blanchette V. Enzymatic debridement with collagenase in wounds and ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Int Wound J*. 2017 Dec;14(6):1055–65.
74. Motley TA, Lange DL, Dickerson JE Jr, Slade HB. Clinical outcomes associated with serial sharp debridement of diabetic foot ulcers with and without clostridial collagenase ointment. *Wounds*. 2014 Mar;26(3):57–64.
75. Tallis A, Motley TA, Wunderlich RP, Dickerson JE, Waycaster C, Slade HB. Clinical and Economic Assessment of Diabetic Foot Ulcer Debridement with Collagenase: Results of a Randomized Controlled Study [Internet]. Vol. 35, *Clinical Therapeutics*. 2013. p. 1805–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.09.013>
76. Chen C-P, Hung W, Lin S-H. Effectiveness of hyaluronic acid for treating diabetic foot: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 27, *Dermatologic Therapy*. 2014. p. 331–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/dth.12153>
77. Kateel R, Adhikari P, Augustine AJ, Ullal S. Topical honey for the treatment of diabetic foot ulcer: A systematic review [Internet]. Vol. 24, *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2016. p. 130–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctcp.2016.06.003>

78. Wang C, Guo M, Zhang N, Wang G. Effectiveness of honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract*. 2019 Feb;34:123–31.
79. Imran M, Hussain MB, Baig M. A Randomized, Controlled Clinical Trial of Honey-Impregnated Dressing for Treating Diabetic Foot Ulcer. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015 Oct;25(10):721–5.
80. Michael Saco, Nicole Howe, Rajiv Nathoo, Basil Cherpelis. Comparing the efficacies of alginate, foam, hydrocolloid, hydrofiber, and hydrogel dressings in the management of diabetic foot ulcers and venous leg ulcers: A systematic review and metaanalysis examining how to dress for success [Internet]. Vol. 74, *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016. p. AB293. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.02.1129>
81. Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S, Speak K. Hydrocolloid dressings for healing diabetic foot ulcers [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd009099.pub2>
82. Dumville JC, O'Meara S, Deshpande S, Speak K. Hydrogel dressings for healing diabetic foot ulcers [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd009101.pub2>
83. Lalau JD, Bresson R, Charpentier P, Coliche V, Erlher S, Ha Van G, et al. Efficacy and tolerance of calcium alginate versus vaseline gauze dressings in the treatment of diabetic foot lesions. *Diabetes Metab*. 2002 Jun;28(3):223–9.
84. Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C, Cruciani M, Fiscon M, Xia J. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 14;6:CD011038.
85. Gottrup F, Cullen BM, Karlsmark T, Bischoff-Mikkelsen M, Nisbet L, Gibson MC. Randomized controlled trial on collagen/oxidized regenerated cellulose/silver treatment. *Wound Repair Regen*. 2013 Mar;21(2):216–25.
86. Jeffcoate WJ, Price PE, Phillips CJ, Game FL, Mudge E, Davies S, et al. Randomised controlled trial of the use of three dressing preparations in the management of chronic ulceration of the foot in diabetes [Internet]. Vol. 13, *Health Technology Assessment*. 2009. Available from: <http://dx.doi.org/10.3310/hta13540>
87. Veves A, Sheehan P, Pham HT. A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. *Arch Surg*. 2002 Jul;137(7):822–7.
88. Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S, Speak K. Foam dressings for healing diabetic foot ulcers [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd009111.pub2>
89. Apelqvist J, Ragnarson Tennvall G. Cavity foot ulcers in diabetic patients: a comparative study of cadexomer iodine ointment and standard treatment. An economic analysis alongside a clinical trial. *Acta Derm Venereol*. 1996 May;76(3):231–5.
90. Lewis J, Lipp A. Pressure-relieving interventions for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;(1):CD002302.
91. Mueller MJ, Diamond JE, Sinacore DR, Delitto A, Blair VP, Drury DA, et al. Total Contact Casting in Treatment of Diabetic Plantar Ulcers: Controlled Clinical Trial [Internet]. Vol. 12, *Diabetes Care*. 1989. p. 384–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.12.6.384>
92. Ganguly S, Chakraborty K, Mandal PJ, Ballav A, Choudhury AS, Bagchi S, et al. A comparative study between total contact casting and conventional dressings in the nonsurgical management of diabetic plantar foot ulcers. *Journal of the Indian Medical Association*. 2008;106:237–9.
93. Elraiyah T, Prutsky G, Domecq JP, Tsapas A, Nabhan M, Frykberg RG, et al. A systematic review and meta-analysis of off-loading methods for diabetic foot ulcers [Internet]. Vol. 63, *Journal of Vascular Surgery*. 2016. p. 59S – 68S.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2015.10.006>
94. Katz IA, Harlan A, Miranda-Palma B, Prieto-Sanchez L, Armstrong DG, Bowker JH, et al. A randomized trial of two irremovable off-loading devices in the management of plantar neuropathic diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 2005 Mar;28(3):555–9.
95. Guidelines [Internet]. [cited 2020 May 21]. Available from: <http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/guidelines.html>
96. Overview | Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings | Guidance | NICE. [cited 2020 Jul 2]; Available from: [www.nice.org.uk/guidance/cg173](http://www.nice.org.uk/guidance/cg173)
97. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004 Feb;21(2):114–21.
98. Zhang S-S, Wu Z, Zhang L-C, Zhang Z, Chen R-P, Huang Y-H, et al. Efficacy and safety of pregabalin for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015 Feb;59(2):147–59.
99. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jan 23;1:CD007076.
100. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 9;6:CD007938.
101. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 6;(7):CD008242.
102. Biesbroeck R, Bril V, Hollander P, Kabadi U, Schwartz S, Singh SP, et al. A double-blind comparison of topical capsaicin and oral amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Adv Ther*. 1995 Mar;12(2):111–20.
103. Boyle J, Eriksson MEV, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini DV, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic periphe-



- ral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care*. 2012 Dec;35(12):2451–8.
104. Jose VM, Bhansali A, Hota D, Pandhi P. Randomized double-blind study comparing the efficacy and safety of lamotrigine and amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Diabet Med*. 2007 Apr;24(4):377–83.
  105. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 1992 May 7;326(19):1250–6.
  106. Hossain SM, Hussain SM, Ekram ARMS. Duloxetine in Painful Diabetic Neuropathy: A Systematic Review. *Clin J Pain*. 2016 Nov;32(11):1005–10.
  107. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 3;(1):CD007115.
  108. Busse, J., Guyatt, G., Carrasco, A., Akl, E., & Agoritsas, T. The 2017 Canadian guideline for opioids for chronic non-cancer pain. Hamilton, ON. 2017;
  109. Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, Banta-Green CJ, Merrill JO, Sullivan MD, et al. Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2010 Jan 19;152(2):85–92.
  110. Kaplovitch E, Gomes T, Camacho X, Dhalla IA, Mamdani MM, Juurlink DN. Sex Differences in Dose Escalation and Overdose Death during Chronic Opioid Therapy: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2015 Aug 20;10(8):e0134550.
  111. Zedler B, Xie L, Wang L, Joyce A, Vick C, Kariburyo F, et al. Risk factors for serious prescription opioid-related toxicity or overdose among Veterans Health Administration patients. *Pain Med*. 2014 Nov;15(11):1911–29.
  112. Bohnert ASB, Valenstein M, Bair MJ, Ganoczy D, McCarthy JF, Ilgen MA, et al. Association between opioid prescribing patterns and opioid overdose-related deaths. *JAMA*. 2011 Apr 6;305(13):1315–21.
  113. Goshua A, Craigie S, Guyatt GH, Agarwal A, Li R, Bhullar JS, et al. Patient Values and Preferences Regarding Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review. *Pain Med*. 2018 Dec 1;19(12):2469–80.
  114. National Clinical Guideline Centre (UK). Chronic Kidney Disease (Partial Update): Early Identification and Management of Chronic Kidney Disease in Adults in Primary and Secondary Care. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.
  115. Fung CSC, Wan EYF, Chan AKC, Lam CLK. Association of estimated glomerular filtration rate and urine albumin-to-creatinine ratio with incidence of cardiovascular diseases and mortality in chinese patients with type 2 diabetes mellitus - a population-based retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2017 Feb 2;18(1):47.
  116. Perkins RM, Bucaloiu ID, Kirchner HL, Ashouian N, Hartle JE, Yahya T. GFR decline and mortality risk among patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Aug;6(8):1879–86.
  117. Nojima J, Meguro S, Ohkawa N, Furukoshi M, Kawai T, Itoh H. One-year eGFR decline rate is a good predictor of prognosis of renal failure in patients with type 2 diabetes. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2017;93(9):746–54.
  118. Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, Gansevoort RT, Coresh J, Simon AL, et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Feb;7(2):128–39.
  119. National Kidney Foundation ACR: Albuminuria. National Kidney Foundation (2020), New York, USA.. [cited 2021 May 14]. Available from: [https://www.kidney.org/kidneydisease/siemens\\_hcp\\_acr-0%20](https://www.kidney.org/kidneydisease/siemens_hcp_acr-0%20)
  120. Garabed Eknoyan, MD Norbert Lameire, MD, PhD Kai-Uwe Eckardt. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2013 Jan;3(1).
  121. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020 Oct;98(4S):S1–115.
  122. Strippoli GFM, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD006257.
  123. Turin TC, Coresh J, Tonelli M, Stevens PE, de Jong PE, Farmer CKT, et al. One-Year Change in Kidney Function Is Associated with an Increased Mortality Risk [Internet]. Vol. 36, *American Journal of Nephrology*. 2012. p. 41–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000339289>
  124. Ballard DJ, Humphrey LL, Melton LJ, Frohner PP, Chu PC, O'Fallon WM, et al. Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus. Population-based study in Rochester, Minnesota [Internet]. Vol. 37, *Diabetes*. 1988. p. 405–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.37.4.405>
  125. Winaver J, Teredesai P, Feldman HA, Stachura I, Cavallo T, Puschett JB. Diabetic nephropathy as the mode of presentation of diabetes mellitus [Internet]. Vol. 28, *Metabolism*. 1979. p. 1023–30. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0026-0495\(79\)90006-4](http://dx.doi.org/10.1016/0026-0495(79)90006-4)
  126. Gall MA, Nielsen FS, Smidt UM, Parving HH. The course of kidney function in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 1993 Oct;36(10):1071–8.
  127. Jacobsen P, Rossing K, Tarnow L, Rossing P, Mallet C, Poirier O, et al. Progression of diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int Suppl*. 1999 Jul;71:S101–5.
  128. Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, Michael C. Similar Risks of Nephropathy in Patients with Type I or Type II Diabetes Mellitus [Internet]. Vol. 4, *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1989. p. 859–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/4.10.859>
  129. Management of diabetes. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [Internet]. 2013; Available from: <https://www.sign.ac.uk>
  130. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo

- 2 en la población mayor de 18 años. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia [Internet]. 2016; Available from: [gpc.minsalud.gov.co](http://gpc.minsalud.gov.co)
131. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837–53.
  132. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. 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 Sep 30;329(14):977–86.
  133. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes [Internet]. Vol. 48, *Journal of Vascular Surgery*. 2008. p. 770. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2008.07.045>
  134. Skupien J, Warram JH, Smiles AM, Stanton RC, Krolewski AS. Patterns of Estimated Glomerular Filtration Rate Decline Leading to End-Stage Renal Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Dec;39(12):2262–9.
  135. Blacklock CL, Hirst JA, Taylor KS, Stevens RJ, Roberts NW, Farmer AJ. Evidence for a dose effect of renin-angiotensin system inhibition on progression of microalbuminuria in Type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2011 Oct;28(10):1182–7.
  136. Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, et al. Microalbuminuria reduction with telmisartan in normotensive and hypertensive Japanese patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of The Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) study. *Hypertens Res*. 2008 Apr;31(4):657–64.
  137. Wang K, Hu J, Luo T, Wang Y, Yang S, Qing H, et al. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality and Renal Outcomes in Patients with Diabetes and Albuminuria: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res*. 2018 May 22;43(3):768–79.
  138. Chaturvedi N. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria [Internet]. Vol. 349, *The Lancet*. 1997. p. 1787–92. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)10244-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(96)10244-0)
  139. Kvetny J, Gregersen G, Pedersen RS. Randomized placebo-controlled trial of perindopril in normotensive, normoalbuminuric patients with type 1 diabetes mellitus. *QJM*. 2001 Feb;94(2):89–94.
  140. Ye H, Huo Z, Ye P, Xiao G, Zhang Z, Xie C, et al. Comparative proteinuria management of different angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for normotensive patients with CKD: a Bayesian network meta-analysis. *PeerJ*. 2020 Mar 12;8:e8575.
  141. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon K-H, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial [Internet]. Vol. 382, *The Lancet*. 2013. p. 941–50. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60683-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60683-2)
  142. Heerspink HJL, Desai M, Jardine M, Balis D, Meininger G, Perkovic V. Canagliflozin Slows Progression of Renal Function Decline Independently of Glycemic Effects. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Jan;28(1):368–75.
  143. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295–306.
  144. Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Mar 17;374(11):1094.
  145. Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 3;375(18):1801–2.
  146. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOMETM). *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Jun 19;13:102.
  147. Wiviott SD, Raz I, Sabatine MS. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. Reply. *N Engl J Med*. 2019 May 9;380(19):1881–2.
  148. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes [Internet]. Vol. 377, *New England Journal of Medicine*. 2017. p. 644–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1611925>
  149. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Nov;7(11):845–54.
  150. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Sep 24; Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
  151. Jiao F, Wong CKH, Gangwani R, Tan KCB, Tang SCW, Lam CLK. Health-related quality of life and health preference of Chinese patients with diabetes mellitus managed in primary care and secondary care setting: decrements associated with individual complication and number of complications. *Health Qual Life Outcomes*. 2017 Jun 13;15(1):125.
  152. International Federation on Ageing, International Agency for the Prevention of Blindness, International Diabetes Federation. The Diabetic Retinopathy Barometer Report. Global Findings.
  153. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol*. 1976 Apr;81(4):383–96.
  154. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology*. 1978 Jan;85(1):82–106.

155. Type 2 diabetes in adults: management | Guidance and guidelines | NICE. [cited 2018 Nov 30]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
156. Management of diabetes. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [Internet]. 2013; Available from: <https://www.sign.ac.uk>
157. Hutchinson A, McIntosh A, Peters J, O'Keeffe C, Khunti K, Baker R, et al. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy—a systematic review. *Diabet Med*. 2000 Jul;17(7):495–506.
158. Reenders K, de Nobel E, van den Hoogen H, van Weel C. Screening for diabetic retinopathy by general practitioners. *Scand J Prim Health Care*. 1992 Dec;10(4):306–9.
159. Ahsan S, Basit A, Ahmed KR, Ali L, Shaheen F, Ulhaque MS, et al. Diagnostic accuracy of direct ophthalmoscopy for detection of diabetic retinopathy using fundus photographs as a reference standard. *Diabetes Metab Syndr*. 2014 Apr;8(2):96–101.
160. Singer DE, Nathan DM, Fogel HA, Schachat AP. Screening for diabetic retinopathy. *Ann Intern Med*. 1992 Apr 15;116(8):660–71.
161. Prasad S, Kamath GG, Jones K, Clearkin LG, Phillips RP. Effectiveness of optometrist screening for diabetic retinopathy using slit-lamp biomicroscopy. *Eye*. 2001 Oct;15(Pt 5):595–601.
162. Hu J, Chen R, Lu Y, Dou X, Ye B, Cai Z, et al. Single-Field Non-Mydriatic Fundus Photography for Diabetic Retinopathy Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmic Res*. 2019 May 8;62(2):61–7.
163. Piyasena MMPN, Murthy GVS, Yip JLY, Gilbert C, Peto T, Gordon I, et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of detection of any level of diabetic retinopathy using digital retinal imaging. *Syst Rev*. 2018 Nov 7;7(1):182.
164. Wilson PJ, Ellis JD, MacEwen CJ, Ellingford A, Talbot J, Leese GP. Screening for diabetic retinopathy: a comparative trial of photography and scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmologica*. 2010 Feb 10;224(4):251–7.
165. Tan CH, Kyaw BM, Smith H, Tan CS, Tudor Car L. Use of Smartphones to Detect Diabetic Retinopathy: Scoping Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies. *J Med Internet Res*. 2020 May 15;22(5):e16658.
166. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1989 Feb;107(2):237–43.
167. Klein R, Klein BE, 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 Feb;107(2):244–9.
168. Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP, Liverpool Diabetic Eye Study. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. *Lancet*. 2003 Jan 18;361(9353):195–200.
169. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991 May;98(5 Suppl):766–85.
170. Zhang L, Krzentowski G, Albert A, Lefebvre PJ. Risk of developing retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. *Diabetes Care*. 2001 Jul;24(7):1275–9.
171. Maguire A, Chan A, Cusumano J, Hing S, Craig M, Silink M, et al. The case for biennial retinopathy screening in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2005 Mar;28(3):509–13.
172. Schunemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. (2013). Manual GRADE para calificar la CALIDAD de la evidencia y la fuerza de la recomendación [Internet]. P.A Orrego & M.X. Rojas (Trans.) Mar 2017. Available from: Publicación Original: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>
173. Organización Panamericana de la Salud. Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. Una herramienta para la adaptación e implementación de guías en las Américas. Washington, D.C.: OPS; 2018.
174. World Health Organization. Who Handbook for Guideline Development. 2015. 178 p.
175. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project [Internet]. Vol. 12, Quality and Safety in Health Care. 2003. p. 18–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/qhc.12.1.18>
176. WHO. Guidelines on second-and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus. 2018; Available from: <http://www.who.int/diabetes/publications/guidelines-diabetes-medicines/en/>
177. Guía de Práctica Clínica para el Manejo Ambulatorio (Promoción, Prevención, Diagnóstico y Tratamiento) del Adulto con Diabetes Mellitus Tipo 2. OPS/OMS-Secretaría de Salud de la República de Honduras. 2015 Dec;1:266.
178. Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forcica MA, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Feb 21;166(4):279–90.
179. Type 2 diabetes: prevention in people at high risk | Guidance and guidelines | NICE. [cited 2018 Apr 7]; Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ph38>
180. Qaseem A, Wilt TJ, Kansagara D, Horwitch C, Barry MJ, Forcica MA, et al. Hemoglobin A1c Targets for Glycemic Control With Pharmacologic Therapy for Nonpregnant Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Guidance Statement Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2018 Apr 17;168(8):569–76.

181. Isei T, Abe M, Nakanishi T, Matsuo K, Yamasaki O, Asano Y, et al. The wound/burn guidelines - 3: Guidelines for the diagnosis and treatment for diabetic ulcer/gangrene [Internet]. Vol. 43, The Journal of Dermatology. 2016. p. 591–619. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.13285>
182. 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 [Internet]. Vol. 63, Journal of Vascular Surgery. 2016. p. 3S – 21S. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2015.10.003>
183. Diabético SEP. Gpc pie-diabetico-2016-2017 [Internet]. [cited 2021 May 13]. Available from: <https://www.slideshare.net/SociedadEcuatorianaP/gpc-piediabetico20162017>
184. Ministry of Health & Family Welfare, India. Standard Treatment Guidelines. The Diabetic foot Prevention and management in India. 2016. [cited 2021 May 13]. Available from: <http://clinicaestablishments.gov.in/WriteReadData/9761.pdf>
185. Lavery LA, Davis KE, Berriman SJ, Braun L, Nichols A, Kim PJ, et al. WHS guidelines update: Diabetic foot ulcer treatment guidelines [Internet]. Vol. 24, Wound Repair and Regeneration. 2016. p. 112–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/wrr.12391>
186. Foundations of Best Practice for Skin and Wound Management. Best Practice Recommendations for the Prevention and Management of Diabetic Foot Ulcers. Canadá. 2019. [cited 2021 May 13]. Available from: <https://www.woundscanada.ca/docman/public/health-care-professional/bpr-works-hop/895-wc-bpr-prevention-and-management-of-diabetic-foot-ulcers-1573r1e-final/file>
187. Boulton AJM, Armstrong DG, Kirsner RS, Attinger CE, Lavery LA, Lipsky BA, et al. Diagnosis and Management of Diabetic Foot Complications [Internet]. Vol. 2018, Diabetes. 2018. p. 1–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/db20182-1>
188. Ministerio de Salud de Perú. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Control del Pie Diabético. R.M. N° 226-2016. 2017. [cited 2021 May 13]. Available from: [https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/342303/Gu%C3%ADa\\_de\\_pr%C3%A1ctica\\_cl%C3%ADnica\\_para\\_el\\_diagn%C3%B3stico\\_tratamiento\\_y\\_control\\_del\\_pie\\_diab%C3%A9tico\\_Gu%C3%ADa\\_t%C3%A9cnica\\_R.M.\\_N%C2%BA\\_226-2016MINSAL20190716-19467-1324i07.pdf](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/342303/Gu%C3%ADa_de_pr%C3%A1ctica_cl%C3%ADnica_para_el_diagn%C3%B3stico_tratamiento_y_control_del_pie_diab%C3%A9tico_Gu%C3%ADa_t%C3%A9cnica_R.M._N%C2%BA_226-2016MINSAL20190716-19467-1324i07.pdf)
189. Guías Colombianas Para La Prevención Diagnóstico y Tratamiento Del Pie Diabético. Un Manejo Integral 2019 [Internet]. [cited 2021 May 13]. Available from: <https://es.scribd.com/document/411231925/Gu%C3%ADas-Colombianas-Para-La-Prevenci%C3%B3n-Diagn%C3%B3stico-y-Tratamiento-Del-Pie-Diab%C3%A9tico-Un-Manejo-Integral-2019>
190. Ministerio de Slud. Gobierno de Chile. Orientación Técnica Manejo Integral del Pie Diabético. 2018. [cited 2021 May 13]. Available from: <https://www.capacitacionesonline.com/blog/wp-content/uploads/2019/07/Orientaci%C3%B3n-T%C3%A9cnica-Manejo-integral-del-pie-diab%C3%A9tico-MINSAL-Chile-2018..pdf>
191. Servicio Canario de Salud. Guía de actuación de Pie diabético en Canarias. 2017. [cited 2021 May 13]. Available from: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/81a29c98-d053-11e7-836b-953b40afb30b/GuiaPieDiabetico.pdf>
192. Asociación Española de Enfermería Vasculare y Heridas. Consenso sobre Úlceras Vasculares y Pie Diabético de la Asociación Española de Enfermería Vasculare y Heridas [cited 2021 May 13]. Available from: [http://www.ulcerasmadrid.es/\\_movil/files/1514/9735/3627/Consenso\\_sobre\\_Ulceras\\_Vasculares\\_y\\_Pie\\_Diabtico\\_de\\_la\\_Asociacin\\_Espaola\\_de\\_Enfermera\\_Vascular\\_y\\_Heridas.pdf](http://www.ulcerasmadrid.es/_movil/files/1514/9735/3627/Consenso_sobre_Ulceras_Vasculares_y_Pie_Diabtico_de_la_Asociacin_Espaola_de_Enfermera_Vascular_y_Heridas.pdf)
193. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON PIE DIABÉTICO COMPLICADO [Internet]. [cited 2021 May 13]. Available from: <http://online.fliphtml5.com/eketl/gdqe/#p=1>
194. Schorr SG, Hammes H-P, Müller UA, Abholz H-H, Landgraf R, Bertram B. The Prevention and Treatment of Retinal Complications in Diabetes. Dtsch Arztebl Int. 2016 Dec 2;113(48):816–23.
195. American Optometric Association. Evidence-based Clinical Practice Guideline Eye Care of the Patient with Diabetes Mellitus, Second Edition. [cited 2021 May 18]. Available from: <https://aoa.uberflip.com/i/1183026-evidence-based-clinical-practice-guideline-eye-care-of-the-patient-with-diabetes-mellitus-second-edition/0?m4=>
196. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. Ophthalmology. 2020 Jan;127(1):P66–145.
197. Pareja-Ríos A, Serrano-García MA, Marrero-Saavedra MD, Abalades-López VM, Reyes-Rodríguez MA, Cabrera-López F, et al. Guías de práctica clínica de la SERV: Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía diabética y edema macular [Internet]. 2015th ed. Vol. 84, Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. 2009. Available from: [https://serv.es/wp-content/pdf/guias/Guia\\_SERV\\_03\\_segundaRevision.pdf](https://serv.es/wp-content/pdf/guias/Guia_SERV_03_segundaRevision.pdf)
198. Jarl G, Alnemo J, Tranberg R, Lundqvist L-O. Gender differences in attitudes and attributes of people using therapeutic shoes for diabetic foot complications. J Foot Ankle Res. 2019 Mar 29;12:21.
199. Coffey L, Mahon C, Gallagher P. Perceptions and experiences of diabetic foot ulceration and foot care in people with diabetes: A qualitative meta-synthesis. Int Wound J. 2019 Feb;16(1):183–210.
200. Zimbudzi E, Lo C, Kerr PG, Zoungas S. A need-based approach to self-management education for adults with co-morbid diabetes and chronic kidney disease. BMC Nephrol. 2019 Apr 2;20(1):113.
201. Pickwell K, Siersma V, Kars M, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, et al. Minor amputation does not negatively affect health-related quality of life as compared with conservative treatment in patients with a diabetic foot ulcer: An observational study. Diabetes Metab Res Rev [Internet]. 2017 Mar;33(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2867>
202. Yan X, Liu T, Gruber L, He M, Congdon N. Attitudes of physicians, patients, and village health workers

- toward glaucoma and diabetic retinopathy in rural China: a focus group study. *Arch Ophthalmol*. 2012 Jun;130(6):761–70.
203. Yeo ST, Edwards RT, Luzio SD, Charles JM, Thomas RL, Peters JM, et al. Diabetic retinopathy screening: perspectives of people with diabetes, screening intervals and costs of attending screening. *Diabet Med*. 2012 Jul;29(7):878–85.
204. Emoto N, Okajima F, Sugihara H, Goto R. A socioeconomic and behavioral survey of patients with difficult-to-control type 2 diabetes mellitus reveals an association between diabetic retinopathy and educational attainment. *PPAR Res*. 2016 Oct 25;10:2151–62.



Ministerio de Salud  
Argentina

*primero  
la gente*