

Eficacia del Neuropad® como prueba diagnóstica clínica de la neuropatía diabética

Irene Sanz Corbalán

Universidad Complutense de Madrid. Clínica Universitaria de Podología. Facultad de Medicina,
Pabellón I. 1ª Planta. Avda Complutense s/n. Ciudad Universitaria. 28040. Madrid.
iresanzcorbalan@hotmail.com

Tutores

José Luis Lázaro. Esther García Morales.

Universidad Complutense de Madrid. Clínica Universitaria de Podología. Facultad de Medicina,
Pabellón I. 1ª Planta. Avda Complutense s/n. Ciudad Universitaria. 28040. Madrid.
diabetes@enf.ucm.es
esthergarciamorales@yahoo.es

Resumen: las neuropatías diabéticas son heterogéneas, afectando a diferentes partes del sistema nervioso y presentando diversas manifestaciones clínicas. La neuropatía diabética periférica es la complicación más común de la diabetes, produciendo un alto riesgo de ulceración y su consecuente amputación de la extremidad. Los tests diagnósticos evalúan la función del nervio según su talla, diferenciando pequeñas o grandes fibras. Además, los procesos de screening neurológico están recomendados en las guías prácticas clínicas, demostrando un descenso en los niveles de amputación y ulceración. Sin embargo, la evidencia de las pruebas clínicas es limitada y por tanto la aplicación de sus resultados. El objetivo de este estudio es definir los rangos diagnósticos en base a la exploración con el Monofilamento, Biotensiómetro y Neuropad® y comparar la eficacia diagnóstica entre los tres test clínicos. Los resultados de este estudio observacional permitirán ampliar la horquilla diagnóstica de pacientes neuropáticos y mediante el Neuropad® hacer diagnósticos precoces y precisos de la función sudomotora y, por tanto, de la neuropatía diabética simétrica distal.

Palabras clave: Neuropatía diabética - Diagnóstico. Neuropad® - Uso diagnóstico.

Abstract: the diabetic neuropathies are heterogeneous, they affect different parts of the nervous system and they also show various clinical manifestations. The diabetic peripheral neuropathy is the most common complication of the diabetes, resulting in a higher risk of ulceration and subsequent limb amputation. The diagnostic tests evaluates the main function of the nerve according to their size, differentiating in small or big fibers. In addition, the neuropathic screening proofs are recommended on the practical clinic guides, showing a significant decrease on the levels of the ulceration and amputations. In spite of that, the evidence of the clinic practices is limited, and therefore the application of the results, too.

The aim of this study is to define the diagnostic ranges based on an exploration with Monofilament, Biothesiometer and Neuropad® and the corresponding comparison of the diagnostic efficacy between the three clinical tests. The results of this observational study will let extend the diagnostic field in neuropathic patients. We expect that by using the Neuropad® we will be able of an early and accurate diagnostic of the sweat function and therefore of the distal symmetrical diabetic neuropathy.

Keywords: Diabetic neuropathic. Neuropad®.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes *mellitus* es un síndrome que engloba un conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por la presencia de hiperglucemia, producida por una deficiente secreción de insulina o una resistencia a la acción de la misma. La Organización Mundial de la Salud (OMS) pronostica que la prevalencia de la Diabetes será de 24,5 millones (8,9%) en la población de EEUU para el 2025⁽¹⁾. La prevalencia en España se sitúa entre el 5.6% y el 10% dependiendo del género y los grupos de edad. A partir de los 70 años se estima que la prevalencia puede llegar al 25%.

El Pie diabético es definido por la OMS como “el síndrome en el que confluyen complicaciones de distinta etiología, Neuropatía, Enfermedad Vascular Periférica e Infección, derivadas de la DM y que predisponen al padecimiento de úlceras”. La prevalencia del Pie diabético se halla entre el 1.3% al 4.8% del total de los diabéticos a nivel mundial⁽²⁾.

El proceso etiopatogénico del síndrome de Pie diabético comprende una triada de afectación neuropática, vascular e infecciosa. La neuropatía diabética periférica es la complicación más común de la diabetes, se estima que afecta del 30 al 50% de los individuos diabéticos. Aumenta de forma paralela a la duración y la severidad de la hiperglucemia, manifestándose en un 50% de los diabéticos con más de 25 años de evolución⁽³⁾.

Las neuropatías diabéticas son heterogéneas, afectando a diferentes partes del sistema nervioso y presentando diversas manifestaciones clínicas⁽⁴⁾, entre ellas un alto riesgo de ulceración y su consecuente amputación de la extremidad⁽³⁾.

Según Abbott *et al*⁽⁵⁾, la prevalencia de neuropatía en Europa es del 24%. Sin embargo, no todos los pacientes diabéticos tienen neuropatía periférica producida por la diabetes, del 10 al 50% pueden tener más de una causa adicional, entre las que encontramos, medicación neurotóxica, abuso de alcohol, deficiencia de vitamina B₁₂, enfermedad renal, neuropatía inflamatoria crónica desmielinizante, neuropatía hereditaria o vasculitis⁽⁶⁾.

Dentro de esta neuropatía sensitiva, del 14 al 50% de los pacientes presentan síntomas, entre ellos, parestesias o hiperestesias, dolor de tipo quemazón o dolor profundo que típicamente aparece por la noche y con mayor frecuencia en los pies y extremidades inferiores. Del 30 al 50% de los pacientes son asintomáticos, presentando, anestesia distal que favorece las lesiones por la insensibilidad a los roces o traumatismos. Su diagnóstico sólo puede hacerse mediante el examen clínico, o en algunos casos, cuando el paciente ya presenta una úlcera insensible en el pie⁽⁴⁾.

La afectación de la polineuropatía simétrica distal puede encontrarse a nivel motor, sensitivo y autónomo. Por tanto, un subtipo de polineuropatía periférica que acompaña a la diabetes, es la neuropatía autónoma diabética, que puede afectar a todo el sistema nervioso autónomo, manifestándose clínicamente en el sistema cardiovascular, gastrointestinal, genitourinario, metabólico, ocular y sudomotor⁽⁷⁾, con sintomatología como taquicardia de reposo, intolerancia al ejercicio, hipotensión ortostática, estreñimiento, disfunción eréctil y alteración sudomotora^(4,8).

La alteración sudomotora, está asociada a la disminución de la sudoración plantar y aumento de la sequedad, teniendo mayor propensión a desarrollar hiperqueratosis y fisuras que contribuyen en la patogénesis de las úlceras de Pie diabético en personas con larga evolución de la diabetes⁽⁹⁾. La neuropatía autónoma causa un aumento de la morbilidad y mortalidad, particularmente si la neuropatía autónoma cardiovascular está presente⁽⁴⁾.

La prevalencia de la neuropatía autónoma puede variar dependiendo de, las diferentes cohortes de pacientes estudiados, los diferentes métodos diagnósticos utilizados en los ensayos clínicos y los diferentes criterios para definir la disfunción autónoma. Además, en ocasiones los síntomas son subclínicos, por ello es difícil conocer la prevalencia exacta, que varía según Vinik *et al*⁽⁸⁾ de los 7,7% en diagnosticados de diabetes tipo 1 al 90% en pacientes con futuro trasplante de riñón.

Algunos autores valoraron la prevalencia de la neuropatía autónoma en estudios con poblaciones definidas. Por ejemplo, Neil *et al*⁽¹⁰⁾ encontraron una prevalencia del 16,7%, estudiando la neuropatía autónoma en Oxford (Inglaterra), definida como variabilidad anormal del ritmo cardiaco. Ziegler *et al*⁽¹¹⁾ evaluaron la neuropatía autónoma cardíaca en 1.172 pacientes diabéticos de Alemania, Austria y Suiza, encontrando que el 25,3% de pacientes con diabetes tipo 1 y el 34,3% con tipo 2 tenían resultados anormales en más de 2 de las 6 pruebas de la función autónoma.

En el diagnóstico de la polineuropatía simétrica distal, se debería evaluar la función del nervio en cuanto a su talla, diferenciando pequeñas y grandes fibras y en cuanto a su función, atendiendo a su modalidad autonómica, sensorial o motora⁽¹²⁾.

Si atendemos a la clasificación según su longitud, las fibras nerviosas periféricas pueden clasificarse en:

- **Fibras largas.** Están protegidas por una vaina de mielina, se subdividen en α y β y son responsables entre otros, del reflejo Aquileo, del tacto, de la sensibilidad vibratoria y la propiocepción⁽¹²⁾. Han sido el enfoque de anomalías en las neuropatías periféricas, a pesar de que las fibras cortas constituyen aproximadamente el 70% de los nervios periféricos⁽¹³⁾.
- **Fibras cortas.** Se clasifican en A δ y C. Las primeras están ligeramente mielinizadas y se encargan de la percepción del frío y de la nocicepción cutánea. Las fibras C no están mielinizadas y actúan como:
 - ✓ Preganglionares.
 - ✓ Postganglionares: son amielínicas y se encargan de la sensación térmica y el dolor, así como de funciones autónomas como por ejemplo, el sudor⁽¹²⁾.

En la diabetes, las fibras cortas se afectan en estadios tempranos y posteriormente ocurren cambios en las largas⁽¹⁴⁾, aunque existen autores que sugieren que las anomalías en las fibras largas y cortas se producen en paralelo⁽¹⁵⁾.

En la neuropatía autónoma, la presencia de anhidrosis es consecuencia de la denervación de las fibras cortas de las glándulas sudoríparas, encontrando una piel seca con tendencia al daño tisular, que puede favorecer el proceso de ulceración⁽¹³⁾.

Paradójicamente, la disminución de la sudoración en los pies de los pacientes con neuropatía diabética se asocia a sudoración excesiva en otros lugares como la cara o el cuello. La fisiopatología de esta compensación permanece incierta⁽¹⁶⁾.

Los autores Hoeldtke *et al*⁽¹⁷⁾, intentaron determinar si la función sudomotora se puede detectar precozmente, estudiando pacientes con diabetes tipo 1, con menos de 2 años de evolución y con función nerviosa autónoma somatosensorial y cardiovascular intacta. En el estudio longitudinal, durante 3 años, observaron que las respuestas sudomotoras alteradas, se producían en los inicios de la diabetes tipo 1 mal controlada, también un aumento relativo de sudoración en el antebrazo y una disminución de la sudoración por debajo de la cintura, especialmente en los pies. Debido a que la función de las fibras pequeñas somatosensoriales y la función parasimpática cardíaca eran normales durante los primeros años de la diabetes, los resultados indican que el sistema nervioso simpático es especialmente vulnerable a los efectos adversos de la hiperglucemia crónica.

Respecto al diagnóstico clínico, los procesos de screening neurológico están recomendados en las guías prácticas clínicas, demostrando un descenso en los niveles de amputación y ulceración⁽¹⁸⁾.

La importancia en el cribado de los pacientes diabéticos neuropáticos, es fundamental para la prevención de complicaciones que se desarrollan debido a esta

alteración neurológica, por lo tanto, las pruebas diagnósticas deben tener un consenso en su uso y una estandarización para el abordaje del diagnóstico clínico de la neuropatía.

Sin embargo, la evidencia de las pruebas clínicas está limitada, y por tanto la aplicación clínica de los resultados obtenidos. Esto es debido a que en muchos de los estudios de cohortes restringen el espectro de enfermedad, por la falta de ciego de los examinadores y la inexistencia un criterio objetivo estándar⁽¹⁹⁾.

Si clasificamos las pruebas diagnósticas según la evaluación de las fibras, diferenciamos:

Evaluación de fibras largas:

- **Sensibilidad superficial.** Se explora mediante el monofilamento de Semmes-Weinstein, una fibra de nailon que genera un bucle al someterlo a estrés. El 5.07/10-gr es el monofilamento que mejor indica la pérdida de la sensibilidad protectora⁽²⁰⁾. Se aplica sobre 10 puntos del pie (1ª, 3ª y 5ª cabezas metatarsales, 1º, 3º y 5º pulpejos, arco longitudinal interno y externo y dorso del pie). La ausencia de percepción de 4 puntos o más será patológica y por lo tanto diagnóstica⁽²¹⁾.

Según Lee *et al*⁽²²⁾, que estudiaron a 37 pacientes aplicando el monofilamento únicamente en la 3ª y 5ª cabeza metatarsal, la prueba obtuvo una sensibilidad del 93% y una especificidad del 100%.

Un estudio de Perkins *et al*⁽²³⁾ valoró el monofilamento como un test para predecir el riesgo de neuropatía diabética, realizando un estudio prospectivo de 4 años. El monofilamento obtuvo una sensibilidad del 72% y una especificidad del 64%.

En un estudio sistemático, el test tenía un rango de sensibilidad del 41 al 93% y de especificidad del 68 al 100%. En todos los estudios había limitaciones metodológicas ya que variaban en el número de lugares de aplicación del monofilamento, en su interpretación y en la población estudiada⁽²⁴⁾.

- **Sensibilidad vibratoria.** Consiste en valorar con el biotensiómetro la percepción vibratoria mientras incrementamos la intensidad en el voltaje. El biotensiómetro se coloca en 5 prominencias óseas, maléolos interno y externo, 1ª y 5ª cabeza metatarsal e interfalángica del hallux. Se considera patológico y por lo tanto zona de riesgo de ulceración, si el paciente no percibe la vibración por encima de 25 voltios en alguna de estas zonas⁽²⁵⁾.

Los autores, Rivera *et al*⁽²⁶⁾ encontraron relación entre el aumento del umbral de vibración y el tiempo de evolución de la diabetes, considerando al

biotensiómetro una herramienta útil para el diagnóstico de la neuropatía periférica.

Olaye *et al*⁽²⁷⁾ también valoraron su efectividad, obteniendo una sensibilidad del 86% y una especificidad del 83%.

Los autores, Kamei *et al*⁽²⁸⁾, encontraron correlación entre el monofilamento y el biotensiómetro para evaluar la neuropatía, considerándolos necesarios para el screening neurológico en pacientes diabéticos.

La sensibilidad vibratoria también se puede valorar con un diapasón graduado, entre los que destaca el de Ryder - Seiffer 128 Hz que se debe hacer vibrar y se coloca sobre prominencias óseas como los maléolos o cabezas metatarsales. El paciente debe indicar cuándo percibe la vibración y cuándo deja de sentirla. Estarán afectadas las zonas en las que no sienta la vibración.

- **Reflejos tendinosos:** el más afectado es el Aquileo, seguido del rotuliano. Debemos indicar la ausencia, disminución o asimetría.
- **Estudio de conducción nerviosa.** Es un test cualitativo que permite ver si la lesión del nervio es axonal o amielinizante, permite la monitorización y por lo tanto el seguimiento del paciente en el futuro. Se considera el gold estándar del diagnóstico de la neuropatía periférica⁽²⁷⁾. Los electrodos se aplican en la piel y mandan la señal a un dispositivo central, midiendo la velocidad de conducción, latencia y amplitud de la acción del nervio.

Si existe un retraso en la velocidad de la latencia existe una neuropatía desmielinizante, si hay una disminución de la amplitud es debido a una disminución en el número de axones.

En un estudio de Olaye *et al*⁽²⁷⁾ consideraron que los tres screening sensoriales diagnósticos (monofilamento, vibración y estudio de conducción nerviosa) tenían una intercorrelación positiva.

Carrington *et al*⁽²⁹⁾ concluyeron que el estudio de velocidad de conducción nerviosa motora puede predecir la ulceración y la mortalidad en pacientes con diabetes.

Aún así, sigue siendo una prueba diagnóstica con alto coste económico, necesidad de personal experimentado para realizarla y para interpretar sus resultados.

En pacientes diabéticos que padecen neuropatía, las fibras nerviosas cortas están severamente más alteradas que las fibras largas⁽³⁰⁾, por lo tanto si atendemos a la **evaluación de las fibras cortas** se incluyen los test :

- **Percepción del dolor.** El Neuropen, es un instrumento que combina un monofilamento 10-g para valorar las fibras nerviosas largas y un Neurotrip™ 40-g que mide la función de las fibras nerviosas cortas, evaluando la sensibilidad al dolor. Prasley et al.⁽³¹⁾ estudió su eficacia, obteniendo como resultado que en la neuropatía moderada o grave (monofilamento y Neurotrip™ con resultados anormales), el Neuropen tiene una sensibilidad del 81% y especificidad entre el 68-71%.
- **Percepción del umbral de la temperatura.** La percepción de umbral de la temperatura es clasificada en, sensación de calor, mediada por las fibras C y sensación de frío, mediada por las Aδ. Una de las pruebas que lo evalúa es el Tripterm rod, que consta de dos cilindros, uno a 40 °C y otro a 25 °C de temperatura. Se aplica sobre el dorso del pie, teniendo que diferenciar el paciente si siente frío o calor. Otra de las pruebas es el Termotest. Es un estudio semicuantitativo que evalúa el umbral de percepción de frío/ calor y dolor que produce el aumento y disminución de la temperatura. El paciente pulsa un botón cuando nota frío o calor, enviándose los datos a un ordenador. La temperatura varía de 0 a 50 °C. Se detecta la función de las fibras de diámetro pequeño que con la electromiografía no se captan.
- **Función sudomotora.** Evaluamos las fibras no mielinizadas C colinérgicas simpáticas.

Las glándulas sudoríparas ecrinas, responsables de la función del sudor, son inervadas por fibras sudomotoras postganglionares, que juegan un papel importante en la termorregulación. La respuesta postganglionar falla progresivamente con la edad con un desarrollo próximo-distal⁽³²⁾.

La importancia de medir la respuesta del sudor reside, en la evaluación del grado de severidad y distribución del fallo autonómico, y en su alta sensibilidad para la detección de la neuropatía de las fibras pequeñas⁽³³⁾.

Los autores Tentolouris *et al*⁽³⁴⁾ observaron que la disfunción sudomotora estaba asociada a 15 veces más riesgo de ulceración en el pie que en los sujetos con respuesta simpática de la piel normal. Por ello, los test para evaluar la función sudomotora deben ser incluidos en el screening neurológico en pacientes diabéticos, clasificándolos según la evaluación de la extensión, distribución y localización del déficit de la función colinérgica simpática. Algunos de ellos son:

- La prueba Q-SART. Consiste en realizar iontoforesis de un agonista colinérgico, midiendo la respuesta sudomotora del reflejo axonal. Se realiza en el antebrazo y en tres zonas de la piel de las extremidades inferiores. Tiene alta sensibilidad y especificidad⁽⁸⁾. El volumen del sudor es dependiente de la longitud de la respuesta, que está ausente en la zona distal de la pierna y el pie en pacientes con neuropatía autónoma⁽³²⁾.

- La prueba de la huella de sudor. La secreción de las glándulas sudoríparas activa en un plástico o molde de silicona la respuesta a la iontoforesis de un agonista colinérgico. Determina el sudor, la densidad de la glándula, el tamaño de la gota de sudor y el volumen de sudor por zona⁽⁸⁾.
- Test de la termorregulación del sudor. Evalúa tanto a nivel central como periférico la respuesta simpática eferente del sistema nervioso, desde el hipotálamo a las glándulas sudoríparas. Determina la distribución del sudor por un cambio en el color de un componente aplicado sobre la piel después de la exposición a la luz infrarroja. No especifica si la causa de la anhidrosis es pre o postganglionar⁽⁸⁾.
- Respuesta simpática de la piel. La respuesta es generada por las glándulas sudoríparas que cubren la epidermis, y se puede producir espontáneamente o puede ser evocada por estímulos como la respiración y el sobresalto. La concordancia entre la respuesta simpática de la piel y la función sudomotora no se ha demostrado en todos los estudios^(8,32).

Se han evidenciado en la literatura todas estas pruebas diagnósticas para evaluar la neuropatía, pero debido a las características de cada una, y sobre todo si se realizan de forma aislada, produciendo un infradiagnóstico en la exploración neurológica de los pacientes diabéticos.

Las pruebas que evalúan las fibras largas, como el monofilamento y biotensiómetro, son test subjetivos que dependen de la respuesta del paciente, que no siempre es participativo o cooperador en la evaluación, por su edad avanza, estado social o intelectual, y que hace complicada la comprensión de la prueba. El estado físico del pie de estos pacientes, debido a amputaciones o malformaciones, puede hacer difícil la evaluación de todos los puntos a examinar y por lo tanto la interpretación de la prueba por parte del clínico. En algunos casos, la falta de sinceridad en las respuestas del paciente por miedo a un diagnóstico más grave, hace que las evaluaciones sean erróneas. En conclusión, factores que influyen a una baja o dudosa sensibilidad de las pruebas y por lo tanto de unos falsos positivos a la hora de la exploración, que hacen difícil el diagnóstico de la neuropatía.

En el estudio de Perkins *et al*⁽¹⁹⁾ concluyeron, que más de la mitad de las respuestas del paciente a las evaluaciones eran incorrectas. El monofilamento diagnosticaba erróneamente al 29% de los pacientes, el diapasón al 55%, comparado con el 9% que el estudio de conducción nerviosa diagnosticaba de forma equivocada.

Por otro lado, las pruebas que evalúan las fibras cortas, además de lo ya mencionado, son test que no siempre están al alcance de la atención primaria, por su coste y por el personal y equipamiento especializado necesario.

Por todo ello, se propone la valoración de la eficacia de un nuevo test diagnóstico de la neuropatía, avalado y validado por numerosos estudios que nos hace más sencillo, objetivo y eficaz el diagnóstico de la neuropatía autónoma, en concreto su función sudomotora y por lo tanto, la neuropatía simétrica distal:

- **Neuropad[®]**: es un parche para evaluar el sudor y definir la integridad de la inervación colinérgica simpática de la piel mediante una reacción química que se manifiesta con un cambio de color de azul a rosa⁽¹²⁾.

El Neuropad[®], ofrece un diagnóstico de la función sudomotora y por lo tanto de la neuropatía periférica⁽³⁵⁾.

Está compuesto por un adhesivo transparente de polyolefin film, que sirve para proteger de la humedad durante la aplicación. Y un parche indicador 100% viscoso impregnado por dicloruro de cobalto (11,56 mg), que es un ácido débil higroscópico. Para que el color del parche permanezca azul, cada molécula de dicloruro de cobalto reacciona con un máximo de 5 moléculas de agua y si reacciona con más de 5 se volverá rosa.

El tiempo requerido para el cambio completo de color es inversamente proporcional a la humedad de la piel⁽¹²⁾.

La aplicación debe ser, con el paciente en una habitación con T^a constante, (25 °C), con el pie descalzo durante un tiempo antes del examen. Se aplica el parche en una área sin hiperqueratosis en la zona plantar entre la primera y la segunda cabeza metatarsal de forma bilateral^(12,35-38); aunque en el estudio de Quattrini *et al*⁽³⁵⁾ consideraron que el sitio de aplicación del Neuropad[®] era el pulpejo del hallux, por tener una gran inervación colinérgica simpática, y evitar las cabezas metatarsales que es un lugar común de ulceración. Y Además, Papanas *et al*⁽⁹⁾ consideraron que independientemente de los factores de la piel, el test puede ser aplicado sólo en un pie, reduciendo así la espera y el tiempo necesario para el proceso.

Se considera una respuesta normal, si el tiempo completo del cambio de color del parche de azul a rosa es de 600 segundos (10 minutos). El test es considerado anormal, si el tiempo del cambio de color del parche excede los 600 segundos en al menos uno de los pies, manteniéndose por lo tanto el color azul. Si tras los 10 minutos de espera el test tiene trazas azules y rosas la respuesta es considerada anormal y deberá repetirse a los 6 meses^(7,9,12,35-39).

En el estudio de Spallone *et al*⁽⁴⁰⁾ consideraron que la prueba tenía un 85% de sensibilidad y un 32% de especificidad con 10 minutos de espera. Con 15 min de tiempo de espera, la especificidad mejoraba a 61%, disminuyendo la sensibilidad al 80%.

Numerosos estudios han validado la prueba diagnóstica. Por ejemplo, Papanas *et al*⁽⁹⁾ observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo del cambio de color en el parche, entre pacientes con neuropatía moderada (índice de neuropatía diabética: 2,5-4,5) y con neuropatía severa (índice de neuropatía diabética: 5-8). En otro estudio, comparando el Neuropad® con el gold estándar para el diagnóstico de la neuropatía, Papanas *et al*⁽³⁷⁾ observaron que el tiempo del cambio de color del parche es significativamente mayor en pacientes con un test de conducción nerviosa anormal que en los que tienen el estudio de conducción nerviosa normal. El Neuropad® obtuvo una sensibilidad del 95,2% y una especificidad del 67,6%.

Para Quattrini *et al*⁽³⁵⁾ que compararon el Neuropad® con el gold estándar para medir la neuropatía temprana, de los 57 pacientes que se sometieron a una biopsia dérmica, se obtuvieron resultados normales en los pacientes con el Neuropad® rosa y resultados anormales de la biopsia en los pacientes con el Neuropad® azul.

En un estudio reciente, Tentolouris *et al*⁽³⁹⁾ evaluaron la relación del resultado del Neuropad® con la ulceración en el pie en pacientes con diabetes. La prueba obtuvo una sensibilidad del 97,1% y una especificidad del 49,3%.

En los diferentes estudios, el Neuropad® da una baja especificidad comparado con su alta sensibilidad, esto es debido a que el test es anormal en 1/3 de los pacientes que tiene el examen clínico negativo a neuropatía. Esto puede deberse al diagnóstico temprano de la neuropatía que se realiza gracias al Neuropad®, antes de que los signos clínicos aparezcan. La función sudomotora medida por el Neuropad® es debida a las fibras pequeñas, que son deterioradas en estadios tempranos de la diabetes, antes de la lesión de las fibras largas^(7,9,12,35-39).

Gracias al Neuropad®, se podrá ampliar la horquilla diagnóstica de pacientes neuropáticos, y así ayudar a realizar el cribaje necesario en cualquier consulta clínica, tanto de atención primaria como especializada.

Es necesario ampliar el número de pruebas diagnósticas, por ello, junto con las ya existentes, el Neuropad® podrá hacer diagnósticos precoces y más precisos, consiguiendo una exploración neurológica objetiva en pacientes diabéticos, que pueda ayudar a prevenir los signos y síntomas consecuentes de padecer neuropatía diabética.

Por tanto, realizaremos este estudio con el propósito de introducir este test diagnóstico en la exploración neurológica de una primera consulta en un paciente diabético.

BIBLIOGRAFÍA

1. Armstrong DG, Lipsky BA. Diabetic foot infections: stepwise medical and surgical management. *Int Wound J.* 2004 Jun;1(2):123-32.

2. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005 Nov 12;366(9498):1719-24.
3. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther*. 2008 Nov;88(11):1254-64.
4. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005 Apr;28(4):956-62.
5. Abbott CA, Garrow AP, Carrington AL, Morris J, Van Ross ER, Boulton AJ. Foot ulcer risk is lower in South-Asian and african-Caribbean compared with European diabetic patients in the U.K.: the North-West diabetes foot care study. *Diabetes Care*. 2005 Aug;28(8):1869-75.
6. Freeman R. Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: differential diagnosis of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep*. 2009 Dec;9(6):423-31.
7. Bilen H, Atmaca A, Akcay G. Neuropad indicator test for diagnosis of sudomotor dysfunction in type 2 diabetes. *Adv Ther*. 2007 Sep;24(5):1020-7.
8. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003 May;26(5):1553-79.
9. Papanas N, Papatheodorou K, Christakidis D, Papazoglou D, Giassakis G, Piperidou H, et al. Evaluation of a new indicator test for sudomotor function (Neuropad) in the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005 Apr;113(4):195-8.
10. Neil HA, Thompson AV, John S, McCarthy ST, Mann JI. Diabetic autonomic neuropathy: the prevalence of impaired heart rate variability in a geographically defined population. *Diabet Med*. 1989 Jan;6(1):20-4.
11. Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. *J Diabetes its Complicat*. 1992 Jan;6(1):49-57.
12. Papanas N, Ziegler D. New diagnostic tests for diabetic distal symmetric polyneuropathy. *J Diabetes its Complicat*. 2011 Jan-Feb; 25(1):44-51
13. Quattrini C, Jeziorska M, Malik RA. Small fiber neuropathy in diabetes: clinical consequence and assessment. *Int J Low Extrem Wounds*. 2004 Mar;3(1):16-21.

14. Malik RA, Tesfaye S, Newrick PG, Walker D, Rajbhandari SM, Siddique I, et al. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. *Diabetologia*. 2005 Mar;48(3):578-85.
15. Yagihashi S, Yamagishi S, Wada R. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: correlation with clinical signs and symptoms. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Sep;77 Suppl 1:S184-S189.
16. Hoeldtke RD, Bryner KD, Horvath GG, Phares RW, Broy LF, Hobbs GR. Redistribution of sudomotor responses is an early sign of sympathetic dysfunction in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2001 Feb;50(2):436-43.
17. Hoeldtke RD, Bryner KD, Komanduri P, Christie I, Ganser G, Hobbs GR. Decreased prorenin processing develops before autonomic dysfunction in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Feb;85(2):585-9.
18. American Diabetes Association. Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2000 Jun;23:55-6.
19. 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.
20. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med*. 2002 May;19(5):377-84.
21. Mayfield JA, Sugarman JR. The use of the Semmes-Weinstein monofilament and other threshold tests for preventing foot ulceration and amputation in persons with diabetes. *J Fam Pract*. 2000 Nov;49(11 Suppl):S17-S29.
22. Lee S, Kim H, Choi S, Park Y, Kim Y, Cho B. Clinical usefulness of the two-site Semmes-Weinstein monofilament test for detecting diabetic peripheral neuropathy. *J Korean Med Sci*. 2003 Feb;18(1):103-7.
23. Perkins BA, Orszag A, Ngo M, Ng E, Nwe P, Bril V. Prediction of incident diabetic neuropathy using the monofilament exam: A 4-year prospective study. *Diabetes Care*. 2010 Mar 31.
24. Dros J, Wewerinke A, Bindels PJ, van Weert HC. Accuracy of monofilament testing to diagnose peripheral neuropathy: a systematic review. *Ann Fam Med*. 2009 Nov;7(6):555-8.
25. Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Veves A. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes Care*. 2000 May;23(5):606-11.

26. Ribera RL, Valls J, Gonzalez-Clemente JM, Vidal J, Manzanares JM, Esmatjes E. Measurement of vibratory threshold in the diagnosis of diabetic neuropathy. *Rev Clin Esp.* 1994 Oct;194(10):901-5.
27. Olaleye D, Perkins BA, Bril V. Evaluation of three screening tests and a risk assessment model for diagnosing peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001 Nov;54(2):115-28.
28. Kamei N, Yamane K, Nakanishi S, Yamashita Y, Tamura T, Ohshita K, et al. Effectiveness of Semmes-Weinstein monofilament examination for diabetic peripheral neuropathy screening. *J Diabetes Complications.* 2005 Jan;19(1):47-53.
29. Carrington AL, Shaw JE, van Schie CH, Abbott CA, Vileikyte L, Boulton AJ. Can motor nerve conduction velocity predict foot problems in diabetic subjects over a 6-year outcome period? *Diabetes Care.* 2002 Nov;25(11):2010-5.
30. Cheliout-Heraut F, Zrek N, Khemliche H, Varnet O, Seret-Begue D, Martinez M, et al. Exploration of small fibers for testing diabetic neuropathies. *Joint Bone Spine.* 2005 Oct;72(5):412-5.
31. Paisley AN, Abbott CA, van Schie CH, Boulton AJ. A comparison of the Neuropen against standard quantitative sensory-threshold measures for assessing peripheral nerve function. *Diabetes Med.* 2002 May;19(5):400-5.
32. Low PA. Evaluation of sudomotor function. *Clin Neurophysiol.* 2004 Jul;115(7):1506-13.
33. Low VA, Sandroni P, Fealey RD, Low PA. Detection of small-fiber neuropathy by sudomotor testing. *Muscle Nerve.* 2006 Jul;34(1):57-61.
34. Tentolouris N, Marinou K, Kokotis P, Karanti A, Diakoumopoulou E, Katsilambros N. Sudomotor dysfunction is associated with foot ulceration in diabetes. *Diabetes Med.* 2009 Mar;26(3):302-5.
35. Quattrini C, Jeziorska M, Tavakoli M, Begum P, Boulton AJ, Malik RA. The Neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy. *Diabetologia.* 2008 Jun;51(6):1046-50.
36. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Christakidis D, Monastiriotis C, Maltezos E. The new indicator test (Neuropad): a valuable diagnostic tool for small-fiber impairment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Educ.* 2007 Mar;33(2):257-8, 260, 262.

37. Papanas N, Giassakis G, Papatheodorou K, Papazoglou D, Monastiriotis C, Christakidis D, et al. Sensitivity and specificity of a new indicator test (Neuropad) for the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients: a comparison with clinical examination and nerve conduction study. *J Diabetes Complications*. 2007 Nov;21(6):353-8.
38. Liatis S, Marinou K, Tentolouris N, Pagoni S, Katsilambros N. Usefulness of a new indicator test for the diagnosis of peripheral and autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2007 Dec;24(12):1375-80.
39. Tentolouris N, Voulgari C, Liatis S, Kokkinos A, Eleftheriadou I, Makrilakis K, et al. Moisture status of the skin of the feet assessed by the visual test neuropad correlates with foot ulceration in diabetes. *Diabetes Care* 2010 May;33(5):1112-4.
40. Spallone V, Morganti R, Siampili M, Fedele T, D'Amato C, Cacciotti L, et al. Neuropad as a diagnostic tool for diabetic autonomic and sensorimotor neuropathy. *Diabet Med* 2009 Jul;26(7):686-92.

HIPÓTESIS

El Neuropad® diagnostica de forma más eficaz que las pruebas estandarizadas que valoran la neuropatía diabética.

OBJETIVOS

- Definir los rangos diagnósticos en base a la exploración con el Monofilamento de Semmes-Weinstein.
- Definir los rangos diagnósticos en base a la exploración con el Biotensiómetro.
- Definir los rangos diagnósticos en base a la exploración con el Neuropad®.
- Comprobar la eficacia diagnóstica entre los tres test clínicos.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Estudio observacional transversal.

Cálculo del tamaño muestral

Al no existir estudios similares que comparen la eficacia del Neuropad® con los instrumentos diagnósticos del Monofilamento de Semmes-Weinstein y el Biotensiómetro, se plantea necesario realizar un estudio piloto de 50 pacientes, en base al cual se calculará el tamaño de la muestra.

Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos mayores de edad.
- Pacientes diabéticos tipo 1 y 2 independientemente del tratamiento farmacológico que reciban.
- Pacientes que acudirán a la Unidad de Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid a partir del mes de Septiembre de 2010.

Criterios de exclusión

- Pacientes con ulceración activa en el pie examinado.
- Otras causas de neuropatía no diabética (estadio final enfermedad renal, neuropatía alcohólica, malignidad, etc.).
- Pacientes con otras causas de sequedad de la piel plantar. Disfunción simpática colinérgica por otras enfermedades (neurodermatitis, psoriasis, escleroderma, alergias a metales, síndrome de Raynaud, hiperhidrosis, acrocianosis, etc.).
- Pacientes medicados con corticoesteroides, antihistamínicos, psicoactivos, diuréticos o ISRS, que impiden la sudoración.
- Pacientes con lesiones nerviosas periféricas (traumáticas, parálisis del plexo, compresión de las raíces espinales, herpes zoster, poliradiculopatía, etc.).
- Pacientes con enfermedades tiroideas.

MATERIAL

- Monofilamento de Semmes-Weinstein de 5.07 mm-10g. Novalab® Ibérica. Valoración de la sensibilidad superficial protectora del pie.
- Biotensiómetro. Custom Horwell Scientific, Nº Serie 997. Batería 50v. Valoración de la sensibilidad profunda vibrátil.

- Escala de Michigan: MDNS Michigan Diabetic Neuropathy Score⁽¹⁾ (Anexo III).
- Neuropad® de Miro Verbandstoffe, Wiehl-Drabenderhöhe, Germany. Valoración de la función sudomotora.

MÉTODO

Descripción de las variables a analizar y protocolo de estudio

Todos los pacientes incluidos en el estudio deberán firmar previamente un consentimiento informado (Anexo I) para permitir la exploración realizada en el estudio. El registro de datos se iniciará el día de primera consulta, explicando previamente al paciente todo el procedimiento establecido en la metodología del proyecto y firmando el consentimiento informado que asegura salvaguardar siempre la intimidad del paciente y sus procesos patológicos conocidos (Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD) 15/ 1999, de 13 de diciembre), sometiéndolo a la legislación reguladora por Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD) 15/ 1999, de 13 de diciembre y a la ley 41/ 2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

No existe ningún tipo de conflicto de intereses con la marca comercial.

A todos los pacientes se les recogerán los datos de filiación y los relativos al estado de su Diabetes. Posteriormente, un solo examinador realizará la exploración neurológica necesaria para el estudio (Anexo II), según los protocolos de diagnóstico de esta complicación en las Guías internacionales⁽¹⁻⁵⁾.

Las variables recogidas por el explorador serán las descritas a continuación:

Variables demográficas

- Datos de la Historia clínica:
 - ✓ Nº y fecha de registro, nº de historia y fecha de nacimiento. **CUANTITATIVAS.**
 - ✓ Sexo, y pie de estudio. **CUALITATIVAS.**
- Antecedentes médicos: tipo de diabetes, tratamiento de la diabetes, nefropatía, retinopatía, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, antecedentes cardiovasculares, dieta, sedentarismo, control con el endocrino, control con el cirujano vascular, control con el neurólogo, antecedentes de amputación y antecedentes de ulceración. **CUALITATIVAS.**

Variables principales

- Exploración neurológica:
 - ✓ La sensibilidad superficial táctil, y por lo tanto la función de las fibras nerviosas largas se valorará con el monofilamento de Semmes Weinstein 5.07 10g. Se aplica sobre 10 puntos del pie (1ª,3ª y 5ª cabezas metatarsales, 1º,3º y 5º pulpejos, arco longitudinal interno y externo y dorso del pie, entre primer y segundo dedo)⁽⁶⁾. La ausencia de percepción de 4 puntos o más será patológica y por lo tanto diagnóstica⁽⁷⁻⁹⁾. **Cualitativa.**
 - ✓ La sensibilidad profunda vibratoria, que valora también la función nerviosa de las fibras largas, se realizará mediante el biotensiómetro, que se coloca en 5 prominencias óseas, maléolos, 1ª y 5ª cabeza metatarsal e interfalángica del hallux⁽¹⁰⁾. Se considera patológico y por lo tanto zona de riesgo de ulceración si el paciente no percibe la vibración por encima de 25 voltios⁽¹¹⁻¹³⁾. **Cualitativa.**
 - ✓ Neuropad®. El parche diagnóstico mide la función sudomotora, valorando las fibras nerviosas cortas. La aplicación debe ser, con el paciente en una habitación con Tª constante (25 °C), con el pie descalzo durante un tiempo antes del examen. Se aplica el parche en un área sin hiperqueratosis en la zona plantar entre la primera y la segunda cabeza metatarsal. Se considera una respuesta normal, si el tiempo completo del cambio de color del parche de azul a rosa es de 600 segundos (10 minutos). El test es considerado anormal, si el tiempo de cambio de color excede los 600 segundos en al menos uno de los pies, manteniéndose por lo tanto el color azul. Si tras los 10 minutos de espera el parche tiene trazas azules y rosas el test es considerado anormal y deberá repetirse a los 6 meses⁽¹⁴⁻²¹⁾. **Cualitativa.**
 - ✓ Los signos y síntomas neuropáticos fueron recogidos en la Escala de Michigan^(1,2) (Anexo III). **Cuantitativa.**

Variables secundarias

- Exploración vascular:
 - ✓ Índice tobillo/ brazo. Llamado índice de Yao, es la relación que existe entre la presión arterial del pie (arteria pedia y tibial posterior) y del brazo (arteria braquial o radial) medidas ambas mediante Doppler portátil. Se tomará el valor más elevado entre la arteria pedia y la tibial posterior. De los dos resultados de cada miembro se selecciona como definitivo el más

bajo⁽²²⁾. Valores menores de 0,9 indican isquemia, valores entre 0,9 y 1,4 son considerados normales, y valores por encima de 1,4 indican calcificación arterial⁽²³⁾. **CUANTITATIVA.**

- ✓ Índice dedo/ brazo. Relación existente entre la presión arterial en el dedo (arteria digital) medida mediante fotopletismografía y en el brazo (arteria braquial o radial) medida mediante Doppler portátil. Considerando valores de IDB menores de 0.7 compatibles con isquemia⁽²³⁾. **CUANTITATIVA.**
- ✓ TcPO₂. Mide el aporte de oxígeno desde el sistema respiratorio hasta los tejidos a través del flujo sanguíneo. Valores superiores a 30 mmHg son normales, valores inferiores a 30 mmHg indican Enfermedad vascular periférica⁽²³⁾. **CUANTITATIVA.**

Análisis estadístico

Una vez recogidas las variables en el formulario del estudio se introducirán en el paquete estadístico SPSS 17.0. La significación fue definida considerando $p < 0,05$.

Se describirán las variables cualitativas mediante el estudio de la distribución de frecuencias y las cuantitativas mediante su media y su desviación estándar, manejando un intervalo de confianza del 95% durante todo el proceso. Para estudiar la asociación de variables cualitativas, se empleará el test de la Chi-cuadrado y el de la t de Student para comparar las medias de las variables de naturaleza cuantitativa.

Para calcular la concordancia entre los test diagnósticos (variables cualitativas) se realizará un Índice Kappa, cuanto más cercano a +1 mayor grado de concordancia, y cuanto más cercano a 0 mayor grado de discordancia.

Cronograma y plan de trabajo:

Se pretende reclutar el total de la muestra en el periodo de un año.

El calendario se realizará:

- Captación del paciente y recogida de datos.
- Semanalmente, reunión del investigador principal con los investigadores colaboradores de la Unidad de Pie Diabético.
- Mensualmente, revisión de los datos recogidos y plasmarlos al paquete estadístico SPSS.
- A los 6 meses, primer análisis estadístico para valorar el desarrollo del estudio. Primera publicación incluyendo los resultados de los estudios preliminares de

cara a crear nuevas expectativas en publicaciones internacionales y comparación con guías previas.

- A los 12 meses, finalización del proyecto realizándose la memoria final, incluyendo título, objetivos, metodología, resultados, discusión y conclusiones, así como la justificación económica.

Limitaciones

La limitación del estudio es principalmente el sesgo de selección de los pacientes que acuden a la Unidad de Pie Diabético de la Universidad Complutense de Madrid, siendo en su mayoría pacientes de edad avanzada, con posible alteración de la sudoración de forma fisiológica.

Presupuesto

- Gastos de personal: Contratación de un becario a tiempo parcial con una remuneración mensual de 200 euros durante los 6 meses del proyecto. Un total de **1200 euros**.
- Gastos de ejecución:
 - ✓ Material fungible: 2 monofilamentos de Semmes-Weinstein 5.07 10 g (**6 €**), 1 Neuropad® para cada paciente (pack de 2 Neuropad®14 euros + IVA x 50 pacientes = **350€**). Un total de **356 euros**.
 - ✓ Material vario de papelería e informática: 1memorias USB, 10 CD, 1 cartucho de tinta de impresora, 2 paquetes de 500 folios DINA4, bolígrafos y rotuladores, 5 archivadores y multifundas. Un total **150 euros**.
 - ✓ Viajes y dietas: **1.000 euros**.

TOTAL: 2.706 euros.

Otro material necesario como ordenador, impresora, cámara digital, doppler, biotensiómetro y martillo de reflejos, no se solicita en el presupuesto, ya que la institución implicada (UCM) pone este material a disposición de los profesionales para la realización del proyecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moghtaderi A, Bakhshipour A, Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. Clin Neurol Neurosurg. 2006 Jul;108(5):477-81.

2. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med.* 1998 Jun;15(6):508-14.
3. Meijer JW, Smit AJ, Sonderen EV, Groothoff JW, Eisma WH, Links TP. Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom score. *Diabet Med.* 2002 Nov;19(11):962-5.
4. American Diabetes Association. Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care.* 2000 Jun;23:55-6.
5. American Diabetes Association American Academy of Neurology. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 1988 Jul;11(7):592-7.
6. Mayfield JA, Sugarman JR. The use of the Semmes-Weinstein monofilament and other threshold tests for preventing foot ulceration and amputation in persons with diabetes. *J Fam Pract.* 2000 Nov;49(11 Suppl):S17-S29.
7. Dros J, Wewerinke A, Bindels PJ, van Weert HC. Accuracy of monofilament testing to diagnose peripheral neuropathy: a systematic review. *Ann Fam Med.* 2009 Nov;7(6):555-8.
8. Lee S, Kim H, Choi S, Park Y, Kim Y, Cho B. Clinical usefulness of the two-site Semmes-Weinstein monofilament test for detecting diabetic peripheral neuropathy. *J Korean Med Sci.* 2003 Feb;18(1):103-7.
9. Perkins BA, Orszag A, Ngo M, Ng E, Nwe P, Bril V. Prediction of Incident Diabetic Neuropathy Using the Monofilament Exam: A 4-year Prospective Study. *Diabetes Care.* 2010 Mar 31.
10. Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Veves A. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes Care.* 2000 May;23(5):606-11.
11. Kamei N, Yamane K, Nakanishi S, Yamashita Y, Tamura T, Ohshita K, et al. Effectiveness of Semmes-Weinstein monofilament examination for diabetic peripheral neuropathy screening. *J Diabetes Complications.* 2005 Jan;19(1):47-53.
12. Olaleye D, Perkins BA, Bril V. Evaluation of three screening tests and a risk assessment model for diagnosing peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001 Nov;54(2):115-28.

13. Ribera RL, Valls J, Gonzalez-Clemente JM, Vidal J, Manzanares JM, Esmatjes E. Measurement of vibratory threshold in the diagnosis of diabetic neuropathy. *Rev Clin Esp.* 1994 Oct;194(10):901-5.
14. Bilen H, Atmaca A, Akcay G. Neuropad indicator test for diagnosis of sudomotor dysfunction in type 2 diabetes. *Adv Ther.* 2007 Sep;24(5):1020-7.
15. Liatis S, Marinou K, Tentolouris N, Pagoni S, Katsilambros N. Usefulness of a new indicator test for the diagnosis of peripheral and autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Med.* 2007 Dec;24(12):1375-80.
16. Papanas N, Papatheodorou K, Christakidis D, Papazoglou D, Giassakis G, Piperidou H, et al. Evaluation of a new indicator test for sudomotor function (Neuropad) in the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2005 Apr;113(4):195-8.
17. Papanas N, Giassakis G, Papatheodorou K, Papazoglou D, Monastiriotes C, Christakidis D, et al. Sensitivity and specificity of a new indicator test (Neuropad) for the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients: a comparison with clinical examination and nerve conduction study. *J Diabetes its Complicat.* 2007 Nov;21(6):353-8.
18. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Christakidis D, Monastiriotes C, Maltezos E. The new indicator test (Neuropad): a valuable diagnostic tool for small-fiber impairment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Educ.* 2007 Mar;33(2):257-262.
19. Papanas N, Ziegler D. New diagnostic tests for diabetic distal symmetric polyneuropathy. *J Diabetes Complications.* *J Diabetes its Complicat.* 2011 Jan-Feb; 25(1):44-51
20. Quattrini C, Jeziorska M, Tavakoli M, Begum P, Boulton AJ, Malik RA. The Neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy. *Diabetologia.* 2008 Jun;51(6):1046-50.
21. Tentolouris N, Voulgari C, Liatis S, Kokkinos A, Eleftheriadou I, Makrilakis K, et al. Moisture status of the skin of the feet assessed by the visual test neuropad correlates with foot ulceration in diabetes. *Diabetes Care.* 2010 May;33(5):1112-4.
22. Potier L, Halbron M, Bouilloud F, Dadon M, Le DJ, Ha VG, et al. Ankle-to-brachial ratio index underestimates the prevalence of peripheral occlusive disease in diabetic patients at high risk for arterial disease. *Diabetes Care.* 2009 Apr;32(4):e44.

23. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al.
24. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007;33 Suppl 1:S1-75.

ANEXO I

CONSENTIMIENTO INFORMADO

La Diabetes *mellitus* es una enfermedad metabólica que consiste en el aumento de los niveles de “azúcar” (glucosa) en sangre. Con el paso de los años y debido a un mal control de los niveles de glucosa en sangre, la Diabetes puede producir complicaciones en diferentes zonas del organismo, afectando a órganos como el riñón, el ojo o el corazón. Además de estas complicaciones se pueden producir a nivel de los miembros inferiores, y sobre todo en los pies, degeneraciones en nervios y arterias que disminuyen la sensibilidad y dificultan la circulación en las zonas alejadas del corazón.

Cuando aparecen alteraciones de la sensibilidad en los pies o se disminuye el riego sanguíneo de éstos, se corre el riesgo de sufrir el síndrome denominado “pie diabético”, el cual se caracteriza por la presencia de úlceras o heridas en los pies que normalmente cicatrizan con dificultad, suponiendo una complicación que dependiendo de la gravedad de las misma puede llevar a la amputación.

Con el objeto de prevenir y reducir el número de amputaciones que sufren los pacientes diabéticos es necesario estudiar en profundidad aquellas pruebas diagnósticas que puedan favorecer la prevención de dichas úlceras o heridas.

Necesitamos pedirle su consentimiento para realizar un estudio que consiste en determinar la eficacia diagnóstica de los test usados en la exploración neurológica de un paciente diabético. Todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizan una valoración del estado neurológico de los miembros inferiores. Estas pruebas consisten en la colocación de unos instrumentos calibrados en el pie, para que el paciente informe acerca de su sensibilidad (si los siente o no). Estas pruebas son inocuas y están recomendadas a todos los pacientes diabéticos como parte del seguimiento de su enfermedad, de cara a detectar pérdidas de sensibilidad en los pies que pudieran exponerlo a sufrir heridas.

Todas las maniobras clínicas a realizar forman parte del protocolo de exploración que se realiza a cualquier paciente que acude a la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid en la Unidad del Pie Diabético y consultas de enfermería de los Centros de Atención Primaria del Servicio Madrileño de Salud.

La exploración vascular consiste en palpar los pulsos del pie (pedio y tibial posterior) y realizar la TcPO₂ y la toma de la Tensión Arterial en el pie mediante la utilización de un doppler. Dichas pruebas son también inocuas para el paciente.

La TcPO₂ o presión tran-cutánea de oxígeno, valora la cantidad de oxígeno que se transporta desde los pulmones al pie.

La utilización de los datos que estos estudios aporten tiene como fin exclusivo la investigación de la “Eficacia del Neuropad® como prueba diagnóstica clínica de la neuropatía diabética”. Los resultados se comunicarán en los medios habituales de difusión científica, incluyendo presentaciones orales o en formato póster en Congresos, Jornadas u otras reuniones de interés científico; publicaciones técnicas y otros medios de divulgación profesional, salvaguardando siempre la intimidad del paciente y sus procesos patológicos conocidos. (Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD) 15/ 1999, de 13 de diciembre).

Asimismo, autorizo a los profesionales encargados de este estudio a la realización de fotografías de mis pies y piernas, siempre excluyendo en la imagen mi rostro o cualquier otro matiz que pudiera quebrantar el derecho a mi intimidad y al secreto profesional, y con el fin único de su uso docente o investigador, no pudiendo las mismas ser vendidas o cedidas a ninguna otra persona o institución sin mi conocimiento y autorización expresa.

Los datos de los pacientes recogidos en el presente estudio serán manejados por un equipo de investigadores cuyo proyectante es

en la Unidad del Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid. Estos datos están sometidos a la legislación reguladora por Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD) 15/ 1999, de 13 de diciembre y a ley 41/ 2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

D _____ con DNI _____,
consiento voluntariamente participar en el presente estudio.

En Madrid, a _____ de _____ de 20 _____

Fdo

Fdo.

ANEXO II

DATOS PACIENTE	
Nº de registro:	
Fecha de registro:	
Nº de historia:	
Nombre:	
Apellidos:	
Teléfonos:	
Edad (dd/mm/aaaa):	
Sexo:	
Pie de estudio:	
ANTECEDENTES	
Tipo de diabetes: <ul style="list-style-type: none"> • DM1 • DM2 NID • DM2ID 	Tratamiento de la diabetes: <ul style="list-style-type: none"> • Dieta + ejercicio • ADO • Insulina • Insulina+ ADO
Nefropatía: SÍ NO	Retinopatía: SÍ NO
HTA: SÍ NO	Hipercolesterolemia: SÍ NO
Antec. CV: SÍ NO	Dieta: SÍ NO
Sedentarismo: SÍ NO	C. endocrino: SÍ NO
C. vascular: SÍ NO	C. neurólogo: SÍ NO
Ant. Amputación: SÍ NO	Ant. Ulceración: SÍ NO
EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA	EXPLORACIÓN VASCULAR
Monofilamento: PD: /10 PI: /10 Biotensiómetro: PD: < 25 >25 PI: <25 >25 <ul style="list-style-type: none"> • Maleolo int: • Maleolo ext: • 1ºcab. mtt: • 5ºcab. mtt: • INTF hallux: 	Pulsos: PD PI <ul style="list-style-type: none"> • Pedio: SÍ NO SÍ NO • Tibial post: SÍ NO SÍ NO ITB: PD: PI: IDB: PD: PI: TCPO2: PD: PI:
Discriminación táctil: PD: SÍ NO PI: SÍ NO Neuropad: PD: ROSA AZUL MIXTO PI: ROSA AZUL MIXTO	

Tabla 1. Recogida de datos del paciente a estudio.

ANEXO III

Escala de Michigan MDNS Michigan (*Diabetic Neuropathy Score*)

ALTERACIÓN SENSITIVA				
PIE DERECHO	Normal	Disminuido	Ausente	
Vibración del 1º dedo	0	1	2	
Monofilamento 10g	0	1	2	
Pinchazo en el dorso del 1º dedo	Dolor: 0	Sin dolor:1		
PIE IZQUIERDO	Normal	Disminuido	Ausente	
Vibración del 1º dedo	0	1	2	
Monofilamento 10g	0	1	2	
Pinchazo en el dorso del 1º dedo	Dolor:1	Sin dolor: 1		
VALORACIÓN FUERZA MUSCULAR				
PIE IZQUIERDO	Normal	Moderado	Severo	Ausente
Extensión de los dedos	0	1	2	3
Extensión 1º dedo	0	1	2	3
Dorsiflex. del tobillo	0	1	2	3
REFLEJOS				
PIE DERECHO	Presente	Presente con refuerzo	Ausente	
Bíceps	0	1	2	
Tríceps	0	1	2	
Cuádriceps	0	1	2	
Aquileo	0	1	2	
Total puntos: 46				
Clasificación: 0-6 sin neuropatía; 7-12 neuropatía ligera. 13-29 neuropatía moderada; 30-40 neuropatía severa.				

Tabla 2. Escala de Michigan MDNS Michigan (*Diabetic Neuropathy Score*).

Recibido: 8 septiembre 2011.
 Aceptado: 21 septiembre 2011.