

Open Acces



FACTIBILITAT I EFECTIVITAT DEL MESURAMENT DE LA CONDUCTÀNCIA ELECTROQUÍMICA DÈRMICA PEL CRIBATGE DE NEUROPATIA DIABÈTICA EN ATENCIÓ PRIMÀRIA. ESTUDI DECODING

Metge de Família. EAP
Sant Pere Centre. Reus¹

Metge de Família. EAP
Rubí 1. Mútua Terrassa²

Medicina Interna. EAP
Sant Pere Centre. Reus³

Infermera. Mútua
Terrassa⁴

Infermera. EAP Sant
Pere. Reus⁵

Unitat Suport a la
Recerca. IDIAP Jordi Gol,
Reus⁶

Metge de Família. EAP
Terrassa Rambla. Mútua
Terrassa.⁷

Metge de Família. EAP
Rubí. Mútua Terrassa.⁸

Grup d'investigació en
Prevenió de la Diabetis.
IDIAP Jordi Gol.
Reus/Barcelona⁹

**Adreça per
acorrespondència:**

Joan Josep Cabré Vila

**Adreça
electrònica:** jcabre.tgn.ics
@gencat.cat

Joan Josep Cabré Vila^{1,9}, Teresa Mur Martí^{2,9}, Bernardo Costa Pinel^{3,9}, Francesc Barrio Torrell^{1,9}, Jesús Vizcaíno Marín^{1,9}, Charo López Moya^{4,9}, Montserrat García Barco^{5,9}, Gemma Flores Mateo^{6,9}, Inma Falcon Paniella⁷, Isabel Macho Moreno⁸

RESUM

Introducció. La neuropatia diabètica (NPD) és la complicació més freqüent de la diabetis, amb gran transcendència clínica a causa del dolor i la possibilitat d'ulceració en extremitats inferiors. En la gestió mèdica de la neuropatia, la detecció precoç és vital per la possibilitat d'aplicació precoç de mesures per a frenar l'evolució. La primera troballa en la NPD és la disfunció de fibres C amielínniques que es manifesta en l'alteració del reflex sudomotor de les glàndules ecrines, evidenciable amb la mesura de la conductància electroquímica dèrmica (CED). L'objectiu de l'estudi va ser avaluar la factibilitat i efectivitat de mesurar la CED com a prova de cribatge de la NPD en pacients que utilitzen serveis públics d'atenció primària de salut.

Material i mètode. Mostra de persones majors de 40 anys amb diabetis tipus 2 i mostra aparellada de persones sense alteracions del metabolisme dels hidrats de carboni. Recollida de dades sociodemogràfiques, clíniques, d'exploració física, i complimentació de qüestionaris DN4 i DNS. Realització de la CED i l'electromiografia (EMG) com a prova d'or per al diagnòstic.

Resultats. Mostra de 147 persones, 100 amb diabetis tipus 2 i 47 controls. La prevalença de NPD amb EMG va ser del 21% i amb CED del 14,4%. La sensibilitat i especificitat de la CED respecte a l'EMG van ser del 19% i del 96% respectivament. El monofilament és la prova millor relacionada amb l'EMG en la detecció de NPD (àrea sota la corba 0,60).

Conclusions. La CED és, en condicions de pràctica real, una prova moderadament sensible però molt específica.

FACTIBILIDAD Y EFECTIVIDAD DE LA MEDIDA DE LA CONDUCTANCIA ELECTROQUÍMICA DÉRMICA PARA EL CRIBADO DE NEUROPATÍA DIABÉTICA EN ATENCIÓN PRIMARIA. ESTUDIO DECODING

Introducción. La neuropatía diabética (NPD) es la complicación más frecuente de la diabetes, con gran transcendencia clínica a causa del dolor y la posibilidad de ulceración en extremidades inferiores. En la gestión médica de la NPD, la detección precoz es vital por la posibilidad de aplicación temprana de medidas para frenar su evolución. El primer hallazgo en la NPD es la disfunción de fibras C amielínnicas que se manifiesta en alteración del reflejo sudomotor de las glándulas ecrinas, evidenciable con la medida de la conductancia electroquímica dérmica (CED). El objetivo del estudio fue evaluar la factibilidad y efectividad de medir la CED como prueba de cribado de la NPD en pacientes que utilizan servicios públicos de atención primaria de salud.

Material y método. Muestra de personas mayores de 40 años con diabetes tipo 2 y muestra apareada de personas sin alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono. Recogida de datos sociodemográficos, clínicos, de exploración física, y cumplimentación de cuestionarios DN4 y DNS. Realización de la CED y la electromiografía (EMG) como prueba de oro per al diagnòstic.

Resultados. Muestra de 147 personas, 100 con diabetes tipo 2 y 47 controles. La prevalencia de NPD con EMG fue del 21%, y con CED del 14,4%. La sensibilidad y especificidad de la CED respecto al EMG fue del 19% y del 96% respectivamente. El monofilamento es la prueba mejor relacionada con el EMG en la detección de NPD (área bajo la curva 0,60).

Conclusiones. La CED, en condiciones de práctica real, es una prueba moderadamente sensible pero muy específica.

FEASIBILITY AND EFFECTIVENESS OF A MEASUREMENT OF THE DERMAL ELECTROCHEMICAL CONDUCTANCE FOR THE SCREENING OF DIABETIC NEUROPATHY IN PRIMARY CARE. DECODING STUDY

Introduction. Diabetes mellitus is the leading cause of polyneuropathy in the Western world. Diabetic neuropathy (DNP) is the most common complication of diabetes and can achieve great clinical significance because, fundamentally, the pain and the possibility of ulceration in the lower limbs. In the medical management of neuropathy, early detection is the most remarkable aspect since the glucose regulation and the use of certain drugs can improve their progressive evolution but more so before they apply. Among the typical findings of diabetic neuropathy, the dysfunction of unmyelinated C-fibres is the first symptom, with the first clinical manifestation being a reflection of impaired sudomotor eccrine glands. This impairment is currently shown first using a new technology, the measurement of dermal electrochemical conductance (DEC). This study was aimed at assessing the feasibility and effectiveness of DEC (quantitative expression of sudomotor reflex) as a screening test for diabetic neuropathy in patients attending the public primary health care.

Material and methods. Sample of people with DM2 and similar simple without carbohydrates metabolism abnormalities who acted as controls, older than 40 years. Sociodemographic, clinical and physical data were compiled. People completed DN4 and DNS questionnaires. The DEC and electromyography were considered as gold standards.

Results. Sample of 147 patients, 100 with type 2 diabetes and 47 controls. The prevalence of DNP was 21% for electromyography, and 14.4% for DEC. DEC sensitivity and specificity with respect to electromyography was 19% and 96% respectively. Mono-filament is the best test associated with electromyography for DNP detection (area under the curve 0.60).

Conclusions. In usual clinical practice, DEC is a test with moderate sensitivity but high specificity.

Key words: Diabetic neuropathies; Diagnosis; Primary care; Small C fiber; Sudomotor reflex.

INTRODUCCIÓ

La prevalença de la diabetis mellitus és molt alta a Espanya, indicant xifres properes al 14% quan es diagnostica mitjançant la sobrecàrrega oral de glucosa¹. Comporta un elevat consum de recursos sanitaris sobre tot per l'atenció a les complicacions macro i microvasculars, entre aquestes últimes la neuropatia perifèrica (NPD), que és probablement la més freqüent i incapacitant². Paral·lelament, la primera causa de neuropatia al nostre medi és la diabetis i la seva

prevalença augmenta a mida que ho fa la diabetis i altres factors de risc com es l'obesitat³.

La NPD es defineix com la presència de símptomes i/o signes de disfunció nerviosa perifèrica en persones amb diabetis, excloent altres causes⁴. El *Panell de Consens de Toronto sobre Neuropatia diabètica* la va definir com a simètrica, depenent de fibres gruixudes, sensitiv-motora, atribuïble a les alteracions metabòliques i dels microvasos, com a resultat de la hiperglicèmia crònica i altres factors de risc associats². La NPD afectaria primer les fibres fines (sistema autonòmic - sudoració) i la sensibilitat tèrmica i tàctil, per afectar posteriorment fibres gruixudes, amb alteració de la sensibilitat vibratòria i, finalment, alteraria el patró de l'electromiografia (EMG). Per tant, la disfunció sudomotora de les petites fibres distals seria una de les primeres alteracions detectables⁵. La presentació més freqüent (80%) és la neuropatia sensitiva simètrica distal³. El dolor urent i profund és el símptoma més rellevant, amb exacerbacions freqüents en repòs⁴ i que altera la qualitat de vida dels pacients, essent causa freqüent de depressió i/o ansietat⁶. La major severitat apareix per a les lesions als peus a causa de la hipoestèsia⁷. La prevalença de la NPD és molt variable segons la població estudiada, la definició utilitzada i els mètodes de detecció. L'estudi de Rochester (als Estats Units) amb més de 64.000 pacients va obtenir prevalença entorn al 66% i el 59% per a la diabetis dependent i no dependent d'insulina, respectivament⁸. En el Tercer Informe Tècnic del Grup d'estudi de la diabetis (OMS) la prevalença era del 40-50%⁸. Pirart et al⁹ donaven xifres del 25-48%⁷ i Cabezas-Cerrato a Espanya del 24%¹⁰. Els factors més relacionats amb la NPD són l'edat, la durada de la diabetis, el control metabòlic, el sexe masculí, l'infart agut de miocardi, la coexistència d'altres complicacions microvasculars (retinopatia, nefropatia), la dislipidèmia, el tabaquisme i els factors de risc cardiovascular en general^{2,11-13}. Generalment el diagnòstic es basa en símptomes- signes exploratoris que s'inclouen en qüestionaris com el NDS (*Neuropathy Disability Score*), el NSS (*Neuropathy Symptoms Score*) i el MNI (*Michigan Neuropathy Instrument*), fàcils de realitzar, reproduïbles i amb sensibilitat adequada per al cribratge¹⁴. Inclouen bàsicament la mesura de l'alteració de la sensibilitat vibratòria amb diapasó de 128 Hz i/o de la pressió amb monofilament 5.07 Semmes-Weinstein, tècnica àmpliament acceptada i recomanada per totes les societats científiques¹⁴⁻¹⁶. Les proves confirmatòries van des de mesuraments de la velocitat de conducció nerviosa (electromiografia [EMG]) fins a la biòpsia cutània. Encara que les mesures electrofisiològiques són més objectives i reproduïbles, detecten sols la disfunció de les fibres més gruixudes i ràpides (mielinitzades), d'afectació més tardana (alta especificitat). Les noves tecnologies incruentes, com el mesurament de la conductància electroquímica dèrmica (CED) o índex de disfunció sudomotora, sembla són més reproduïbles i fiables per a detectar la disfunció primerenca de fibres petites. Els estudis suggereixen la seva utilitat com a prova de cribratge^{5,17-19}. Alguns autors troben fins i tot bona correlació amb proves habituals per detectar cardiopatia

autònoma o nefropatia diabètica²⁰⁻²². L'ADA es posiciona a favor dels test validats per al diagnòstic de la NP, si cal combinat amb l'EMG²³. L'objectiu principal del nostre treball va ser avaluar la factibilitat, efectivitat i el rendiment d'una nova tecnologia – la mesura de la CED – durant la pràctica clínica en atenció primària per al cribratge de NPD en pacients que utilitzen serveis públics de salut. Els objectius específics van ser determinar el rendiment de la CED com a eina de cribratge de ND a l'atenció primària en comparació amb el monofilament 5.07 de Semmes-Weinstein si s'emprés l'EMG com a prova de confirmació diagnòstica; determinar el rendiment de la CED com eina de cribratge de la ND en l'atenció primària en comparació amb el monofilament 5.07 de Semmes-Weinstein si s'emprés la puntuació del qüestionari NDS com a prova de confirmació diagnòstica; estimar de forma preliminar el sobrecost i la relació de cost-efectivitat que significaria introduir aquesta nova tecnologia per al cribratge precoç de la ND a l'atenció primària.

MATERIAL I MÈTODES

Estudi de comparació prospectiva i a cegues de la CED (reflex sudomotor) (Sudscan®, Impeto Medical, França) amb l'EMG; amb el monofilament 5.07 (10 g) de Semmes-Weinstein; amb diapasó de 128 Hz per sensibilitat vibratòria; i amb el Qüestionari DNS, a una sèrie consecutiva de pacients atesos a les consultes d'atenció primària emplaçades al Vallès Occidental i a Reus, amb els seus hospitals de referència.

La CED és una prova no invasiva, ràpida (2 minuts), fiable i reproduïble, que mesura la conductància a palmells i plantes quan s'aplica un corrent elèctric de molt baixa intensitat. L'equip realitza el reflex sudomotor mitjançant mesurament de l'ió clorur secretat per les glàndules ecrines, aportant una lectura quantitativa en microsiemens (μ S), unitat internacional de conductància bioelèctrica.

Es va incloure una mostra consecutiva de pacients amb diabetis mellitus tipus 2, majors de 40 anys, amb o sense símptomes de neuropatia, que acudien a les consultes dels dos equips i un grup control, amb participants lliures de diabetis (descartada amb prova de tolerància oral a la glucosa, amb 75 grams i extracció als 0 i 120 minuts), equiparables en edat i sexe. La relació casos: controls va ser de 2:1. Els criteris d'exclusió van ser la diabetis tipus 1, l'amputació de membres superiors o inferiors (excepte falanges), presència de NP de qualsevol altra causa, el tractament amb beta-blocadors, o malalties terminals o greus. Calia descartar embaràs en dones en edat fèrtil. El càlcul de la mostra necessària va ser de 168 participants, que permetria estimar validesa i rendiment de la prova de cribratge amb una sensibilitat del 82%, una precisió del 9%, i un interval de confiança del 95%, considerant un percentatge de pèrdues del 20%. L'aportació desglossada per centres era de 66% a Mútua de Terrassa (111 casos) i 34% a Reus (57

casos). Es sol·licitava el consentiment informat i es citava al pacient en una visita per a l'anamnesi (variables sociodemogràfiques, antecedents personals i familiars, evolució de la diabetis, hàbits tòxics, complicacions, comorbiditats i tractaments de la diabetis i altres). L'exploració física incloïa talla, pes, i càlcul de l'índex de massa corporal (IMC), tensió arterial i perímetre abdominal, tot realitzat pels investigadors formats amb un manual de procediments realitzat específicament per l'estudi i que assegurava una recollida homogènia de dades. Els polsos (pedis i tibials posteriors bilaterals presents o absents), reflexos (aquil·lià bilateral), sensibilitat tèrmica (aigua freda/calenta) i sensibilitat vibratòria (diapasó de 128 Hz) completaven el qüestionari NDS (patològic amb puntuació >6). El monofilament es realitzava amb determinació de 4 punts per peu, considerant com a normal resposta positiva en els 8 punts. El qüestionari de símptomes DN4 era patològic amb >4 punts. La prova de la CED es realitzava al mateix centre, i per últim, s'emplaçava al participant per a la realització de l'EMG pels neuròlegs/neurofisiòlegs de referència als hospitals, amb un marge de temps d'aproximadament 1 mes, amb mesura de sensibilitat dels nervis perifèrics mitjà, cubital i la capacitat motora del nervi sural i peroneal, mitjançant la velocitat de conducció nerviosa (incloent amplitud i latència).

Anàlisi estadística: Khi-quadrat per analitzar les variables qualitatives, i test de la t d'Student per a les variables quantitatives. Es va realitzar regressió logística per identificar variables independents predictores de ND. Es va considerar com variables dependents (resposta) de la presència de ND diagnosticada mitjançant electromiograma, o bé per Qüestionari NDS. Es va comparar el rendiment com a prova de cribratge de la nova tècnica amb el rendiment de la prova més comunament emprada actualment (monofilament). Per determinar la validesa i fiabilitat de la nova prova, es calculà la sensibilitat (S), especificitat (E), el valor predictiu positiu (VPP), el valor predictiu negatiu (VPN), el coeficient de probabilitat positiu (CPP) i el coeficient de probabilitat negatiu (CPN). Es va realitzar corba ROC per calcular l'àrea sota la corba. Es consideraren diferències estadísticament significatives els valors de $p < 0,05$. Totes les anàlisis es van realitzar amb el paquet estadístic STATA / SE 12.0 i R per a Windows.

RESULTATS

Es van poder avaluar les dades de 147 dels 168 participants reclutats inicialment, 100 amb diabetis tipus 2 i 47 controls sense alteracions del metabolisme dels hidrats de carboni. Sis subjectes del grup de diabetis i cinc del grup control no van tenir dades completes que permetessin l'avaluació (manca d'EMG), i 10 pacients varen revocar el consentiment informat.

A la **Taula 1** es descriuen les característiques sociodemogràfiques i clíniques de la mostra. Les dues poblacions tenen diferències significatives en les variables més relacionades habitualment amb la malaltia diabètica, com són els antecedents familiars de diabetis, l'IMC i el perímetre abdominal, la tensió sistòlica mitja i la presència de comorbiditats com hipertensió arterial i dislipèmia, valorades pel tractament hipotensor i hipolipemiant respectivament. També diferències en el nivell de triglicèrids plasmàtics i en el filtrat glomerular. Hi havia diferència significativa en el resultat del qüestionari DN4, amb més qüestionaris estrictament normals entre el grup control sense diabetis. La prevalença de NPD detectada amb la CED va ser del 14,4%, mentre que mitjançant EMG va ser del 21%.

TAULA 1. Dades sociodemogràfiques i clíniques de la mostra de pacients amb diabetis mellitus tipus 2 i controls sense alteracions del metabolisme dels hidrats de carboni.

Variable	Participants amb diabetis (n=100)	Participants sense diabetis (n=47)	p
Edat (mitjana ± DE)	64,65 ± 7,5	63,47 ± 7,4	0,60
Sexe (% homes)	50	38	0,30
País origen (% Espanya)	93	93,6	0,70
Antecedents familiars de diabetis; n (%)	83 (83)	33 (70,2)	<0,001
Fumador actiu; n (%)	8 (8)	(3) 6,4	0,99
Consum habitual d'alcohol; n (%)	59 (59)	(30) 63,8	0,70
Evolució de la diabetis (mitjana ± DE, anys)	10,6 ± 7,52	-	-
Complicacions diabetis (%)			
- Cardiopatia	4	-	-
- Retinopatia	6	-	-
- Casculopatia perifèrica	7	-	-
- vasculopatia cerebral	3	-	-
- nefropatia	6	-	-
Tractament ADNI (n)	152	-	-
Tractament Insulina (n)	29	-	-
Tractament hipotensors; n (%)	74 (74)	25 (53,1)	0,02
Tractament hipolipemiant; n (%)	62 (62)	15 (31,9)	0,001
Tractament antiagregant; n (%)	21 (21)	6 (12,7)	0,33
Talla (mitjana ± DE, cm)	162,4 ± 9,7	160,8 ± 7,5	0,33
Pes (mitjana ± DE, kg)	79,6 ± 13,6	74,9 ± 14,9	0,06
IMC (mitjana ± DE, kg/m ²)	30,3 ± 4,5	28,6 ± 4,6	0,04
Perímetre cintura (mitjana ± DE, cm)	105,0 ± 11,2	109,5 ± 11,4	0,03
TAS (mitjana ± DE, mm Hg)	136,5 ± 14,1	125,8 ± 15,2	<0,001
TAD (mitjana ± DE, mm Hg)	78,2 ± 10,4	75,3 ± 9,5	0,11
HbA1c (mitjana ± DE, %)	7,2 ± 1,2	5,3 ± 0,4	<0,001
Filtrat glomerular (mitjana ± DE, ml/min/m ²)	67,3 ± 14,4	72,9 ± 19,3	0,05
Colesterol total (mitjana ± DE, mg/ml)	191,9 ± 39,4	190,9 ± 30,9	0,39
Col-HDL (mitjana ± DE, mg/dl)	48,7 ± 11,0	54,9 ± 12,2	0,03
Col-LDL (mitjana ± DE, mg/dl)	111,7 ± 33,3	116,5 ± 28,0	0,41
Triglicèrids (mitjana ± DE, mg/dl)	159,6 ± 90,0	117,0 ± 44,7	<0,001
Qüestionari DN4 (puntuació=0)	61	74,5	<0,001

DE: desviació estàndard; ADNI: antidiabètics no insulínics; IMC: índex de massa corporal; TAS: tensió arterial sistòlica; TAD: tensió arterial diastòlica; HbA1c: glucohemoglobina A1c.

Avaluant la CED respecte a l'EMG com a prova d'or en el global de la mostra, els resultats van ser: S 19%, E 95,6%, VPP 54,5 % i VPN 81,6%, essent la raó de verosimilituds de 4,49 i l'àrea sota la corba (AUC) de 0,57. Això ens indica que és una prova fiable per detectar les persones lliures de NP quan realment no estan malaltes (E), mentre que és poc útil per a detectar la persona malalta entre els que realment pateixen l'afectació (S). Si comparem la CED amb les altres proves com el monofilament, el qüestionari DNS o el qüestionari DN4, es mantenen aproximadament els resultats de S, E, VPP, i VPN, tant avaluant la població global com quan es comparen la població amb diabetis i els controls sense diabetis (**Taules 2 i 3**). Les **figures 1 a 4** representen les corbes ROC que comparen la CED respecte a les altres proves. En població global, és més significativa la corba ROC que enfronta la CED amb el monofilament (AUC 0,65) que la que enfronta CED i EMG (AUC 0,54). En població amb diabetis en canvi, la més significativa si és la comparació amb l'EMG (AUC 0,65). Encara que el resultat no és molt bo, afavoriria la hipòtesi de què la CED seria una bona prova de cribatge per a població amb la malaltia, en front de la prova d'or actualment per al diagnòstic que seria l'EMG.

TAULA 2. Sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu i negatiu de la conductància electroquímica dèrmica respecte a les diferents proves com a prova d'or.

	Prova d'or			
	EMG	monofilament	DNS	DN4
CED	S= 19 % E= 96% VPP=54'5% VPN= 82%	S= 16% E= 94% VPP=27% VPN= 88%	S= 27% E= 94% VPP=27% VPN= 94%	S= 25 % E= 94% VPP=27% VPN= 93%

CED: conductància electroquímica dèrmica; EMG: electromiograma; S: sensibilitat; E: especificitat; VPP: valor predictiu positiu; VPN: valor predictiu negatiu.

TAULA 3. Comparació dels resultats de la CED respecte a les altres proves com a prova d'or i entre persones amb diabetis tipus 2 i controls sense alteracions del metabolisme dels hidrats de carboni.

		Prova d'or							
		Monofilament		EMG		DNS		DN4	
		DM	No DM	DM	No DM	DM	No DM	DM	No DM
CED	S	25%	0	20%	0	37%	0	30%	0
	E	93%	95%	96%	95%	93%	95%	93%	95,5 %
	VP	33%	0	67%	0	33%	0	33%	0
	PN	90%	84%	74%	98%	94,5 %	93%	92%	95,5 %

CED: conductància electroquímica dèrmica; EMG: electromiograma; S: sensibilitat; E: especificitat; VPP: valor predictiu positiu; VPN: valor predictiu negatiu.

Figura 1.- Corba ROC de la CED en front el patró or de l'EMG, a la població total de l'estudi.

AUC: 0.5477

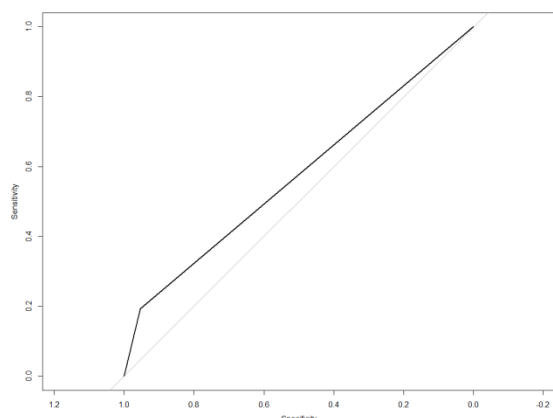


Figura 4. Corba ROC de la CED en front el patró or de l'EMG, a la població total sense diabetis mellitus.

AUC= 0.4767

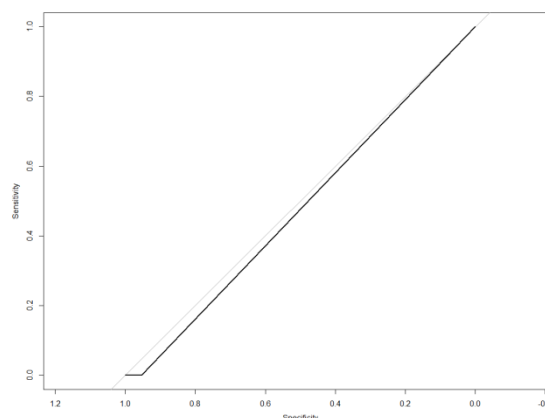


Figura 2. Corba ROC de la CED en front el patró or de monofilament, a la població total de l'estudi.

AUC= 0.6598

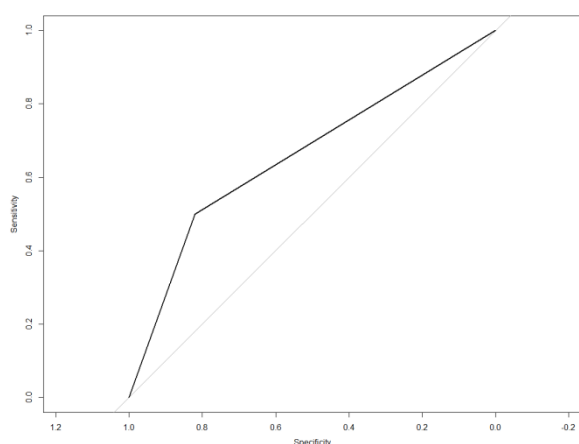
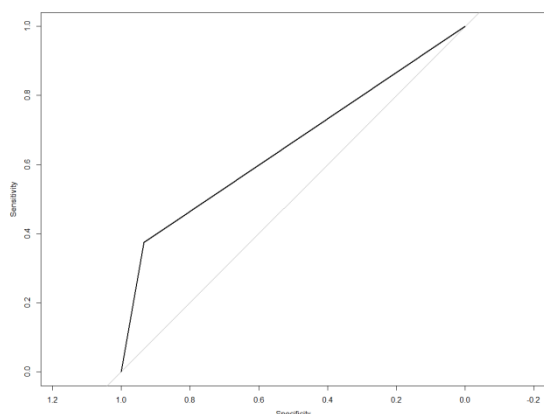


Figura 3. Corba ROC de la CED en front el patró or de l'EMG, a la població amb diabetis mellitus.

AUC=0.6549



DISCUSSIÓ

La revisió de la bibliografia ens demostra que hi ha gran variabilitat en els mètodes utilitzats per al diagnòstic de la NPD, com hem comentat anteriorment. Puiga i Portillo utilitzen l'EMG, obtenint prevalences del 75 i 86%, respectivament^{11,24}. Molts autors utilitzen mètodes clínics, basats en símptomes i signes exploratoris, obtenint també prevalences molt variables, des del 13% de Bin Liu fins al 81% d'Aliss Samur^{10,12,14,25-27}. Els estudis revisats sobre l'ús de la CED i el seu valor en la detecció de la NPD obtenen resultats diversos, amb moltes diferències en les proves usades per a comparar, el nombre de la mostra i fins i tot els punts de tall per definir patologia amb la CED. Gordon Smith¹⁷ obté pitjor resultat de la CED a peus en les persones amb NP respecte a les que no en tenen, amb una S molt superior a la nostra (77%) i una especificitat inferior (67%). El punt de tall era diferent al que nosaltres hem usat (70 µs en lloc de 60 µs). Casellini⁵ compara tres grups (persones diabètiques amb i sense NP i controls sans) i també conclou que la CED és significativament inferior en els diabètics amb NP amb bona correlació amb test clínics i mesura del dolor. Obté S=78% i E 92%, aquesta més similar al nostre resultat. L'estudi de Selvarajah²⁸ amb una mostra de 75 persones (45 diabètics tipus 1) també obtenia pitjor resultat de CED en pacients amb el diagnòstic de NP, i amb S=87% , E=76% i AUC de 0,85. Cal dir que el plantejament d'aquests tres estudis comentats és diferent al nostre, ja que parteixen d'una mostra en la que coneixen la presència o no de la NP i demostren les diferències en el resultat de la CED entre uns i altres. El nostre estudi està orientat a validar la CED com a mètode de diagnòstic de la NP, i per tant, desconecem si els participants la pateixen (a més a més, la presència de NP d'altres causes és criteri d'exclusió). Eranki²¹ si utilitza la CED per a la detecció de complicacions microvasculars en 308 pacients amb diabetis. En 120 d'aquests pacients es detecta una complicació, sent la NP en un 79% d'ells. Per a la NP determinen una S=83%, una E= 55% i una AUC de 0,73. Els

resultats doncs són dispars amb els nostres, ja que la nostra S és molt baixa mentre la especificitat és molt alta, tant comparant amb la prova or l'EMG, com amb la resta de proves avaluades.

Un punt de millora sens dubte serà analitzar també el comportament del rendiment de la prova de la CED en un grup de pacients amb prediabetis. També respecte a intolerància a la glucosa hi ha algun estudi que assegura la validesa de la CED per al seu diagnòstic, superior inclús a la glicèmia plasmàtica en dejuni. Ramachandran²⁹ realitza la CED en 212 pacients elegibles i diagnòstica 24 casos de diabetis (S=75%), 30 intoleràncies a la glucosa (S=70%) i 57 normotolerants però amb síndrome metabòlica (S=85%).

Pel present estudi, hem prioritzat realitzar el qüestionari DNS i el DN4 ja que el primer conjuga dades clíniques (qüestionari) i exploratòries (vibració, temperatura, reflexes...); i el segon representa una abreviació del primer mètode, amb més base de dades clíniques.

Limitacions de l'estudi i aspectes tècnics

Les principals limitacions de l'estudi estan en la vessant científica, principalment la pròpia definició del patró d'or per al diagnòstic de la NPD. Per aquest motiu vam dissenyar l'estudi per poder fer múltiples comparacions amb les proves habituals només disponibles al nostre medi. A part la realització de les proves s'ha centralitzat en uns pocs investigadors, per evitar biaixos de selecció de la mostra, al poder categoritzar de manera errònia el diagnòstic principal de NPD. Per això creiem que la mostra pot ser representativa de la població atesa. En els aspectes tècnics, segons el nostre coneixement, aquest estudi és un dels primers que es basa en el mesurament de la CED i la seva comparació amb un patró d'or, que considerem l'EMG, amb els possibles biaixos que això pugui introduir. Molts altres estudis, inclòs aquells oferts pels fabricants de la tecnologia, es basen en el diagnòstic mitjançant altres eines o qüestionaris de tipus clínic. Per això aquest estudi suposa una innovació important en el tema de la NPD. No hem detectat problemes de tipus tècnic en la realització de la CED. La limitació com hem dit ha estat en persones que han discontinuat l'estudi, retirant el seu consentiment informat, o no acudint a fer-se l'EMG a l'Hospital de referència.

Adicionalment, hem considerat, per protocol, altres opcions (com és el cas d'atorgar el patró d'or al monofilament, o inclús als qüestionaris sintètics de valoració de la neuropatia) per poder comparar la prova amb altres molt més a l'abast, sobre tot a l'atenció primària.

Les validacions de noves proves diagnòstiques, a banda de la seva eficàcia i eficiència, haurien d'aportar una anàlisi de cost-efectivitat, per comprovar que el seu rendiment sigui òptim, en aquest cas, per a l'atenció primària. Aquest tema resta pendent i necessitarà ser analitzat en base a una anàlisi econòmica adequada.

Com semblen indicar els anàlisis de les AUC, la CED és útil per la detecció en diabètics, però no en la població normotolerant. Possiblement el màxim rendiment de la prova sigui en una població amb diabetis ja coneguda; ara bé, com a eina de cribratge, tal com assenyala el fabricant amb les seves pròpies dades d'observació clínica, potser no seria totalment adequada. Més aviat sembla esdevenir una bona prova com a confirmació diagnòstica. En canvi, la seva especificitat és molt elevada: tenir la prova CED negativa, a la pràctica, significa estar lliure de la NPD.

En resum, la prova de mesurament de la CED amb l'aparell que hem utilitzat, es mostra més útil quan la confirmació diagnòstica es realitza en un col·lectiu amb alta probabilitat de patir NPD, com són les persones amb diabetis tipus 2, amb una sensibilitat moderada però una especificitat molt alta. Caldrà esperar els resultats de cost-efectivitat per pronunciar-se sobre la seva implantació en el sistema públic de salut de Catalunya.

CONFLICTES D'INTERÈS

Els autors declaren que no existeixen conflictes d'interès.

APROVACIÓ ÈTICA I CONSENTIMENT INFORMAT

El Comitè Ètic i d'Investigació Clínica (CEIC) del Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP, Barcelona) va aprovar el protocol (Gener 2015, número de referència P14/147) i cada participant va signar un consentiment informat.

SUPORT FINANCER

Aquest projecte va rebre el primer premi de l'"Ajut a projectes de recerca de la CAMFiC" en edició de Novembre 2014.

BIBLIOGRAFIA

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88–93.
2. Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28:8–14.
3. Said G. Diabetic neuropathy—a review. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3:331–40.
4. Bernal DS, Tabasco MM, Riera MH, Pedrola MS. Etiología y manejo de la neuropatía diabética dolorosa. *Rev Soc Esp Dolor*. 2010;17:286–96.
5. Casellini CM, Parson HK, Richardson MS, Nevoret ML, Vinik AI. Sudoscan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15:948–53.
6. Gore M, Brandenburg NA, Dukes E, Hoffman DL, Tai K-S, Stacey B. Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety

- and depression, and sleep. *J Pain Symptom Manage.* 2005;30:374–85.
7. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia.* 1996;39:1377–84.
 8. Vidal MA, Martínez-Fernández E, Martínez-Vázquez de Castro J, Torres LM. Neuropatía diabética: Eficacia de la amitriptilina y de la gabapentina. *Rev Soc Esp Dolor.* 2004;11:38–52.
 9. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care.* 1978;1:168–88.
 10. Cabezas-Cerrato J, (SDS NSSG of the SDS, others. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia.* 1998;41:1263–9.
 11. Puiga ML, Aguirreb DR, Rodríguez MC, Alonsod ED. Neuropatía periférica de los miembros inferiores en diabéticos tipo 2 de diagnóstico reciente. *Av En.* 2006;22:149.
 12. Antonio JAASJ, Samur A, Rodríguez MZC, Olmos AI, Bárcena DG. Prevalencia de neuropatía periférica en diabetes mellitus. *Acta Médica Grupo Ángeles.* 2006;4:13.
 13. Franklin GM, Shetterly SM, Cohen JA, Baxter J, Hamman RF. Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM: the San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1994;17:1172–7.
 14. Kanji JN, Anglin RE, Hunt DL, Panju A. Does this patient with diabetes have large-fiber peripheral neuropathy? *JAMA.* 2010;303:1526–32.
 15. González CP. Monofilamento de Semmes-Weinstein. *Diabetes Práctica Actual Habilidades En Aten Primaria.* 2010;1:8–19.
 16. Feng Y, Schlösser FJ, Sumpio BE. The Semmes Weinstein monofilament examination as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy. *J Vasc Surg.* 2009;50:675–82.
 17. Gordon Smith A, Lessard M, Reyna S, Doudova M, Robinson Singleton J. The diagnostic utility of Sudoscan for distal symmetric peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2014. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056872714000555>
 18. Mayaudon H, Miloché P-O, Bauduceau B. A new simple method for assessing sudomotor function: relevance in type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2010;36:450–4.
 19. Raisanen A, Eklund J, Calvet J-H, Tuomilehto J. Sudomotor Function as a Tool for Cardiorespiratory Fitness Level Evaluation: Comparison with Maximal Exercise Capacity. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11:5839–48.
 20. Yajnik CS, Kantikar VV, Pande AJ, Deslypere JP. Quick and simple evaluation of sudomotor function for screening of diabetic neuropathy. *ISRN Endocrinol* [Internet]. 2012. <http://downloads.hindawi.com/journals/isrn.endocrinology/2012/103714.pdf>
 21. Eranki VG, Santosh R, Rajitha K, Pillai A, Sowmya P, Dupin J, et al. Sudomotor function assessment as a screening tool for microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;101:e11–3.
 22. Luk AO, Fu W-C, Li X, Ozaki R, Chung HH, Wong RY, et al. The clinical utility of SUDOSCAN in chronic kidney disease in chinese patients with type 2 diabetes. *PloS One.* 2015;10:e0134981.
 23. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40:136–54.
 24. Portillo R, Lira D, Quiñónez M. Evaluación neurofisiológica y clínica en pacientes con diabetes mellitus. En: *Anales de la Facultad de Medicina* [Internet]. UNMSM. Facultad de Medicina; 2005. pp. 11–18. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832005000100003
 25. Lu B, Hu J, Wen J, Zhang Z, Zhou L, Li Y, et al. Determination of peripheral neuropathy prevalence and associated factors in Chinese subjects with diabetes and pre-diabetes—ShangHai Diabetic Neuropathy Epidemiology and Molecular Genetics Study (SH-DREAMS). *PLoS One.* 2013;8:e61053.
 26. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy. *Diabetes Care.* 2008;31:464–9.
 27. Teruel MC, Fernández-Real JM, Ricart W, Valent FR, Vallés PM. Prevalence of diabetic retinopathy in the region of Girona. Study of related factors. *Arch Soc Espanola Oftalmol.* 2005;80:85–91.
 28. Selvarajah D, Cash T, Davies J, Sankar A, Rao G, Grieg M, et al. SUDOSCAN: a simple, rapid, and objective method with potential for screening for diabetic peripheral neuropathy. *PloS One.* 2015;10:e0138224.
 29. Ramachandran A, Moses A, Shetty S, Thirupurasundari CJ, Seeli AC, Snehalatha C, et al. A new non-invasive technology to screen for dysglycaemia including diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;88(3):302–6.

Com citar l'article: Cabré Vila J.J, Mur Martí T, Costa Pinel B, Barrio Torrell F, Vizcaíno Marín J, López Moya C, García Barco M, Flores Mateo G, Falcon Paniella I, Macho Moreno I. Factibilitat i efectivitat del mesurament de la conductància electroquímica dèrmica pel cribatge de neuropatia diabètica en atenció primària. *Estudi DECODING. But At Prim Cat* 2018;36:19