

Termotest para el estudio de neuropatía de fibra pequeña

Thermotest for the assessment of small fibre neuropathy

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



Termotest para el estudio de neuropatía de fibra pequeña

Thermotest for the assessment of small fibre neuropathy

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)**

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



Termotest para el estudio de neuropatía de fibra pequeña. Cristina Asensio del Barrio, Matilde Palma Ruiz. Ministerio de Sanidad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III. 2025.

1 archivo pdf;— (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO:

Palabras clave: neuropatía de fibra pequeña, termotest, tests cuantitativos sensoriales.

Keywords: small fibre neuropathy, thermotest, quantitative sensitive tests.

Autoras:

Cristina Asensio del Barrio, Matilde Palma Ruiz. Coordinación y gestión del proyecto: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Instituto de Salud Carlos III).

Revisión externa del informe

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión por la Dra. Susana Delgado Pérez. Facultativo especialista y jefa de sección de Sistema Nervioso Periférico (SNP) – Neuromuscular. Hospital Universitario La Paz (Madrid). Presidenta de la Sociedad Española de Neurofisiología Clínica.

Convenio de colaboración/financiación:

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, del Instituto de Salud Carlos III (AETS-ISCI) en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 15 de junio de 2022.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III sin que la colaboración de los revisores presuponga por su parte la completa aceptación del mismo. Los revisores del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

Para citar este informe:

Asensio del Barrio, Cristina, Palma Ruiz, Matilde. Termotest para el estudio diagnóstico de neuropatía fibra pequeña del sistema nervioso. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Ministerio de Sanidad. Madrid. 2024. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Agradecimientos:

Las autoras quieren expresar su agradecimiento por la colaboración desinteresada en la revisión de este informe a la Dra. Susana Delgado Pérez como experta clínica y a Álvaro Labrador Bárcena como paciente revisor. Sus aportaciones al informe final han sido muy valiosas.

Declaración de conflicto de interés:

Las autoras declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Información editorial

Fecha de edición: 2025

NIPO SGT-M. Sanidad: 133-25-072-1

NIPO Instituto de Salud Carlos III: 156-25-019-8

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III.

Contacto: crisasensio@isciii.es

Índice

SIGLAS Y ACRÓNIMOS	11
ALGUNOS CONCEPTOS.....	17
SUMMARY	24
1. INTRODUCCIÓN.....	29
1.1 Patología de interés	29
1.1.1. Datos epidemiológicos	30
1.1.2. Etiología.....	31
1.1.3. Clínica.....	32
1.1.4. Diagnóstico de NFP	36
1.2. Tecnología en evaluación.....	47
1.2.1. Tests incluidos en los QST.....	48
1.2.2. Métodos QTT	54
1.2.3. Modelos QTT	55
2. OBJETIVOS	59
2.1. Objetivo general.....	59
2.2. Alcance	59
3. METODOLOGÍA	61
3.1. Diseño del estudio.....	61
3.2. Fuentes de información.....	61
3.3. Estrategias de búsqueda	61
3.4. Proceso de selección de estudios	62
3.5. Criterios de selección de estudios	63
3.6. Evaluación de sesgos y aplicabilidad de la evidencia	64

3.7. Extracción de datos.....	65
3.8. Síntesis de la evidencia	68
3.9. Participación de pacientes	68
4. RESULTADOS	69
4.1. Resultado de la búsqueda de información.....	69
4.2. Artículos originales de termotest/QST.....	69
4.3. Estudios centrados en el diagnóstico de NFP	92
4.4. Estudios centrados en perfiles somatosensoriales	98
4.5. Estudios centrados en el dolor neuropático.....	100
4.6. Estudios en NFP asociada a diabetes	102
4.7. Estudios en NFP asociada a fibromialgia	105
4.8. Estudios en NFP inducida por QT.....	106
4.9. Estudios en NFP asociada a enfermedades metabólicas.....	108
4.10. Estudios en NFP asociada a otras enfermedades.....	110
4.11. Estudios centrados en la calidad de vida	112
4.12. Valoración de la calidad metodológica de los artículos originales de termotest/QST	113
4.13. Estudios sobre perspectivas de pacientes.....	116
4.14. Valoración de la calidad de los estudios cualitativos	122
4.15. Revisiones Sistemáticas y guías.....	123
5. DISCUSIÓN.....	131
5.1. Fiabilidad del QST.....	134
5.2. Prueba de referencia para diagnosticar la NFP	135
5.3. Validez diagnóstica	137
5.4. Dolor neuropático.....	139

5.5. QST para definir fenotipos sensoriales	139
5.6. Limitaciones del termotest o de los QST	141
5.7. QST en diabetes	147
5.8. QST en fibromialgia	149
5.9. QST en CIPN	149
5.10. QST en algunas enfermedades metabólicas	150
5.11. QST en otras enfermedades	151
5.12. Calidad de vida	153
5.13. Perspectivas del paciente	153
5.14. Limitaciones de los estudios incluidos	155
6. CONCLUSIONES	157
7. REFERENCIAS	161
8. ANEXOS.....	191
ANEXO 1. Algoritmo de selección de estudios	191
ANEXO 2. Artículos excluidos.....	192
ANEXO 3. Valoración de los estudios cualitativos mediante CASPe	193
ANEXO 4. Características y resultados de los estudios incluidos	194

Índice de tablas

Tabla 1. Tipos de fibras nerviosas.....	30
Tabla 2. Se, Sp y AUROC de los cuestionarios de dolor neuropático. ...	39
Tabla 3. Signos, fibras afectadas y método QST.....	52
Tabla 4. Características principales de los estudios incluidos.....	71
Tabla 5. Principales resultados de los estudios de fiabilidad del QST. ...	80
Tabla 6. Principales resultados de los estudios de validez diagnóstica del QST.....	81
Tabla 7. Otros resultados de los estudios de termotest/QST.....	83
Tabla 8. QAREL. Resultados del cumplimiento de los dos estudios de fiabilidad del QST.	114
Tabla 9. QUADAS de los estudios de efectividad diagnóstica.....	115
Tabla 10. Artículos excluidos.....	192
Tabla 11. Calidad de los estudios cualitativos.	193

Índice de figuras

Figura 1. Calidad metodológica de los estudios de fiabilidad según el checklist QAREL.....	114
Figura 2. Calidad metodológica de los estudios de exactitud diagnóstica según el checklist QUADAS-2.....	115
Figura 3. Proceso de selección de estudios de efectividad del termotest.	191

Siglas y acrónimos

ACVT	<i>Autonomic cardiovascular testing</i>
ARS	tests de Screening de Reflejo Autonomico
ART	Terapia antirretroviral
AUROC	Área bajo la curva ROC
BPI	<i>Brief Pain Inventory</i>
CAN	Neuropatía autonómica cardiovascular
CARTs	Pruebas de reflejos autonómicos cardiovasculares
CASS	<i>Composite Autonomic Severity Score</i>
CASPe	<i>Critical Appraisal Skills Programme Español</i>
CCM	Microscopía corneal confocal
CDT	Umbral de detección de frío
CHEPs	Potenciales evocados por contacto al calor
CIPN	Neuropatía periférica inducida por quimioterapia
CNBD	Densidad de las ramas nerviosas corneales
CNFD	Densidad de las fibras nerviosas corneales
CNFL	Longitud de las fibras nerviosas corneales
CNFT	Tortuosidad de las fibras nerviosas corneales
CP	Cociente de probabilidad negativo
CPP	Cociente de probabilidad positivo

CPT	Umbral de dolor al frío
DN4	<i>Douleur Neuropathique 4</i>
DFNS	Red alemana de investigación en dolor neuropático
DM	Diabetes Mellitus
DMA	Alodinia mecánica dinámica
DPN	Polineuropatía diabética
DSPN	Polineuropatía distal simétrica
EFNS	<i>European Federation of Neurological Societies</i>
EQ-5D	<i>European Quality of Life-5 Dimensions</i>
EMG	Electromiograma
ERT	Terapia enzimática sustitutiva
ESC	Conductancia cutánea electroquímica
FACT/GOG-Ntx	Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity subscale
fMRI	Resonancia magnética funcional
FN	Falso negativo
FP	Falso positivo
GCPS	<i>Graded Chronic Pain Scale</i>
HAD	Escala hospitalaria de ansiedad y depresión
hEDS	Síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvil
HPT	Umbral de dolor al calor

HRV-DB	<i>Variación de la frecuencia cardiaca con la respiración profunda</i>
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
IC 95%	Intervalo de confianza del 95%
ICC	Coficiente de correlación intraclase
IENFD	Densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas
IO-R	Fiabilidad inter observador
IQR	Rango intercuartílico
IWL	longitud total de las fibras nerviosas por mm ² en el IW
JND	<i>Just-noticeable-difference</i>
LANSS	<i>Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs</i>
LEPs	Potenciales evocados al láser
MDT	Umbral de detección mecánica
MLE	Método de niveles
MLI	Método de límites
MNSI	<i>Michigan Neuropathy Screening Instrument</i>
MPS	Sensibilidad al dolor mecánico
MPT	Umbral de dolor mecánico
MSSI	<i>Mainz Severity Score Index</i>
mTCNS	<i>modified Toronto Clinical Neuropathy Score</i>
MUNE	Método para la estimación de número de unidad motora
NCS	Estudios de conducción nerviosa

NDS	<i>Neuropathy Disability Score</i>
NSS	<i>Neuropathy Symptoms Score</i>
NeuPSIG	<i>Neuropathic Pain Special Interest Group</i>
NFP	Neuropatía de fibra pequeña
NPQ	<i>Neuropathic Pain Questionnaire</i>
NPS	<i>Neuropathic Pain Scale</i>
NPSI	<i>Neuropathic Pain Symptom Inventory</i>
NRS	<i>Numerical Rating Scales</i>
NSP	<i>Neuropathy Symptom Profile</i>
NSS	Neuropathy Symptom Score
ODSS	Overall Disability Sum Score
ORD	Odds ratio diagnóstica
PCS	<i>Pain Catastrophising Scale</i>
PDQ	<i>Pain Detect Questionnaire</i>
PHS	Sensación de calor paradójico
PND	Escala de discapacidad por polineuropatía
POTS	Síndrome de taquicardia postural ortostática
PREPs	Potenciales evocados eléctricamente relacionados con el dolor
PROs	Resultados informados por los pacientes
PPA	Amplitud “pico a pico”

PPT	Umbral de dolor a la presión
QAREL	<i>Quality Appraisal tool for studies of diagnostic RELiability</i>
QDSA	<i>Questionnaire Douleur de Saint-Antoine</i>
QSART	Test del reflejo axonal sudomotor cuantitativo
QST	Tests cuantitativos sensoriales
QT	Quimioterapia
QTT	<i>Quantitative Thermal Testing</i>
QUADAS-2	<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2</i>
SAS	<i>Survey of Autonomic Symptoms</i>
Se	Sensibilidad de una prueba diagnóstica
SF-MPQ-2	<i>Short-Form McGill Pain Questionnaire 2</i>
SFN-SIQ	<i>SFN-Symptom Inventory Questionnaire</i>
SNAP	Potencial de acción en nervio sural
SNC	Sistema nervioso central
SNCV	Velocidad de conducción en el nervio sural
SNP	Sistema nervioso periférico
SNS	Sistema Nacional de Salud
Sp	Especificidad de una prueba diagnóstica
SPI	Síndrome de piernas inquietas
SSR	Respuesta simpática cutánea
TCSS	<i>Toronto Clinical Scoring System</i>

TQST	<i>Thermal-QST</i>
TNS	<i>Total Neuropathy Score</i>
TR-R	Fiabilidad test-retest
TSA	<i>Thermal Sensory Analyzer</i>
TSL	<i>Thermal Sensory Limen</i>
TTT	<i>Temperature threshold testing</i> (test de umbral de temperatura)
VAS	Escala visual analógica
VDT	Umbral de detección de vibración
VN	Verdadero negativo
VP	Verdadero positivo
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
UENS	<i>Utah Early Neuropathy Scale</i>
WHOQoL	<i>WHO Quality of Life</i>
WDT	Umbral de detección de calor
WUR	<i>Wind-up ratio</i>

Algunos conceptos

Alodinia mecánica dinámica: dolor ante estímulos que normalmente no son dolorosos como el roce de las sábanas o de un calcetín. Suelen tener presentación nocturna y, en ocasiones, interfieren el sueño; también pueden presentarse durante el día. Generalmente es una sensación aflada o ardiente.

Disestesia: sensación dolorosa anormal o desagradable espontánea o inducida. Se define como parestesia dolorosa. Se relacionan con lesión en las fibras δ . Casos especiales de disestesias son la hiperalgesia y la alodinia.

Dolor central: el causado por una lesión del sistema nervioso central.

Dolor neuropático: por daño en sistema nervioso central o periférico.

Dolor nociceptivo: puede ser, a su vez, de dos tipos: 1) *somático*, ocasionado por una lesión en la piel o en el aparato locomotor; suele ser bien localizado en una zona concreta y no se acompaña de reacciones vegetativas; 2) *visceral*, por afectación de órganos internos; suele estar peor localizado, a veces es un dolor referido o irradiado y suele acompañarse de reacciones vegetativas como náuseas, vómitos, sudoración.

Dolor paroxístico: dolor en forma de ataques rápidos y de muy corta duración como descargas eléctricas.

Dolor urente o quemante: se debe a una sensibilización periférica, a potenciales ectópicos en las fibras C y a la pérdida de control inhibitorio.

Hiperalgesia: aumento en la percepción de dolor a un estímulo doloroso. Respuesta exagerada a un estímulo que normalmente es doloroso. Estos estímulos pueden ser mecánicos (hiperalgesia mecánica) o térmicos (hiperalgesia térmica).

Hiperestesia: percepción aumentada de una sensación.

Hiperpatía: dolor anormal causado por ciertos estímulos repetitivos.

Hipoalgesia: disminución de la percepción de dolor a un estímulo que normalmente es doloroso.

Hipoestesia: disminución de la sensibilidad a un estímulo no doloroso. Reducción de la sensibilidad al tacto.

Parestesia: sensación no dolorosa anormal espontánea o inducida y continuada en el tiempo. Alteración en la percepción de sensaciones cuyo origen se debe a la generación de potenciales evocados espontáneos en las fibras A β . Se caracterizan por la percepción de acorchamiento y entumecimiento con sensación de adormecimiento de los pies.

Sumación temporal de dolor: fenómeno por el cual, cuando un estímulo doloroso se aplica de forma repetida, aumenta progresivamente la percepción del dolor que produce.

Resumen ejecutivo

Introducción

La neuropatía de fibra pequeña (NFP) es una forma de neuropatía que afecta a fibras nerviosas periféricas implicadas en áreas termo-sensoriales, nociceptivas y de función autonómica. Por ello, la NFP se caracteriza por la presencia de síntomas sensoriales acompañados generalmente de dolor neuropático, sin debilidad motora y en muchas ocasiones se acompaña de disautonomía.

La NFP supone un reto a nivel diagnóstico, terapéutico y de seguimiento. La NFP se enmarca entre los síndromes dolorosos crónicos y ha ido adquiriendo cada vez más relevancia por su repercusión en la calidad de vida de los/las pacientes. Las alteraciones sensoriales son la sintomatología más frecuente, siendo el dolor neuropático el síntoma predominante en pacientes, pero también suele desarrollarse afectación de la termocepción.

Para el diagnóstico de NFP, se dispone de dos herramientas diferenciadas: a) los cuestionarios de dolor para valorar el dolor neuropático, y b) los dispositivos diagnósticos para la evaluación sensorial que permita confirmar la presencia de una lesión o enfermedad del sistema nervioso, entre los que se encuentran los QST, un conjunto de pruebas que se basan en la respuesta a estímulos sensoriales controlados mecánicos, térmicos o eléctricos, que permiten un diagnóstico psicofísico automático el cual estudia de forma indirecta la función sensorial de fibras finas y gruesas. El QST térmico o QTT o termotest, es uno de los test incluidos en una amplia batería de tests QST.

Objetivo

En este informe se pretende estudiar la fiabilidad y la validez diagnóstica del termotest o QST para la detección y monitorización de la NFP, conocer las percepciones de pacientes con NFP respecto a la repercusión de la patología y a los métodos diagnósticos; y revisar datos publicados sobre los costes de los dispositivos.

Metodología

Se ha realizado una revisión sistemática de los estudios publicados sobre la fiabilidad inter o intraobservador y/o la efectividad diagnóstica del termotest o QST frente a la biopsia cutánea y otras pruebas diagnósticas para el estudio de la NFP. Para estudiar la efectividad diagnóstica del termotest se seleccionaron artículos originales de estudios de evaluación de la validez diagnóstica o de fiabilidad del QST.

Se consultaron diversas fuentes de información relacionadas con ciencias de la salud; bases de datos bibliográficas PubMed (Medline) y EMBASE, la Cochrane Library, las bases de datos DARE, NHSEED y HTA del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) de la Universidad de York, TripDatabase, Web of Science, SCOPUS, la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y Google Scholar; y sitios web de asociaciones y sociedades médicas relacionadas con la NFP.

La evaluación de la calidad metodológica de los estudios se realizó por pares. Para los estudios de la validez de pruebas diagnósticas del QST se utilizó la herramienta QUADAS-2 y para los estudios de fiabilidad diagnóstica se utilizó la herramienta QAREL.

Se ha realizado una revisión de la literatura de estudios cualitativos, que ha sido la estrategia seguida para facilitar la incorporación de las percepciones de pacientes en el desarrollo del informe. Para la evaluación de la calidad metodológica se utilizó la herramienta CASPe.

Resultados

Se han incluido 36 artículos originales de QST, 4 revisiones sistemáticas y una guía sobre dolor neuropático y QST en pacientes con NFP. Además, 2 metasíntesis cualitativas y 8 estudios cualitativos.

Los artículos originales sobre termotest o QST son estudios de diseño observacional de casos y controles, con muestras pequeñas. La mayoría son estudios unicéntricos. Nueve estudian el papel de los QST para el diagnóstico de NFP, en general; 3 artículos se centran en el dolor neuropático; otros 3, en los perfiles sensoriales; 7 estudian el papel de los QST exclusivamente en pacientes con diabetes; 2 se refieren a pacientes con fibromialgia; 2 estudian pacientes con neuropatía consecuencia de la QT; en otros 2 artículos, enfermedad de Fabry; en otro se trata de pacientes con amiloidosis; un estudio incluye pacientes con enfermedad de Gaucher; otro considera la NFP en pacientes con síndrome de piernas inquietas; en otro se incluyen pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos; en otro, con taquicardia postural; en otro se incluyen pacientes con covid persistente; y, por último, otros 2 estudios se centran en la calidad de vida.

Estudios de validez diagnóstica

En cuanto a los resultados, un total de 10 estudios presentan datos de validez diagnóstica del QST: 3 estudios en población con diabetes, uno en pacientes con taquicardia postural y el resto con pacientes con NFP. Los parámetros QST más

estudiados son VDT, CDT y WDT. Como prueba de referencia, la biopsia de la piel sola se utilizó en 2 estudios, y en otros estudios se utilizó la biopsia junto con otros procedimientos diagnósticos, como NCS y CCM o Q-Sweat, ESC, LEP y ACVT, o cuestionarios. En algunos estudios no se estableció una prueba de referencia. A continuación, se informan los resultados de estos estudios.

En un estudio se propuso un protocolo más corto para realizar el TTT (*Temperature threshold testing*, test de umbral de temperatura) que suponía menos carga para el paciente y los profesionales y midieron sólo los umbrales de detección de calor y frío por el método MLE. Los valores de Se del 84,2%, Sp de 93,8% y exactitud diagnóstica de 89,1%.

Un estudio compara los criterios Besta y los NEURODIAB (considerando estos últimos como *gold standard*) y obtienen una AUROC de 0,98, una Se del 100% y una Sp del 98,5%, y un alto grado de acuerdo entre ambos criterios diagnósticos Besta y NEURODIAB. Los resultados de IENFD mostraron un mayor rendimiento diagnóstico que los de QST (AUROC de 0,93, Se del 94,3%, Sp del 91,9%) y exactitud diagnóstica del 93,3% mientras que estos mismos parámetros para WDT+CDT fueron 0,836, 85,1%, 80,8% y 82,9%, respectivamente. QST es un test válido para el diagnóstico de NFP, aunque su exactitud diagnóstica es menor que la de la biopsia.

En el estudio de comparación del dispositivo NerveCheck frente a TSA-II para umbrales de detección de temperatura, y frente a Neurothesiometer para VDT, NerveCheck presenta buena reproducibilidad y validez para evaluar la pérdida sensorial en comparación a otros dispositivos QST. Los valores de Se, Sp y AUROC para VDT fueron 84%, 81% y 0,86, respectivamente; para CDT de 89%, 67% y 0,79, respectivamente; y para WDT de 75%, 66% y 0,72, respectivamente. En un estudio posterior los mismos autores encontraron que CDT vs IENFD presentaba un AUROC de 0,70 (54-87; $p=0,01$) y que WDT frente a IENFD presentaba una Se de 56% (29-81), una Sp de 81% (67-91) y una AUROC de 0,69% (52-85; $p=0,03$).

Para el diagnóstico de CAN en pacientes diabéticos, se estudió el uso del dispositivo SENSELab-Termotest. Los mejores resultados diagnósticos se alcanzaron para CDT en tibia (AUROC=0,78; Se=60,9%; Sp=89,5%; VPP=87,5% y VPN=65,4%) y se propone el uso de termotest como test de screening de CAN en la práctica clínica para seleccionar a aquellos pacientes diabéticos que deberían ser posteriormente sometidos a un estudio más profundo de CAN. Otro estudio considera que los umbrales de detección de temperatura medidos con QST podían utilizarse para predecir y evaluar el desarrollo y evolución de CAN en pacientes con diabetes tipo 2. Los valores de Se, Sp y AUROC para QST fueron 85,7%, 59,8% y 0,781, respectivamente.

En el estudio de taquicardia postural, los resultados de Se, Sp y exactitud diagnóstica de la IENFD (100%, 81,3% y 90%, respectivamente) fueron más altos que los de QST (53,9%, 75% y 63,3%, respectivamente) y que los de signos clínicos (85,7%, 68,8% y 76,7%, respectivamente); y se propone una combinación de QST y signos clínicos en pacientes con POTS con sospecha de tener NFP antes de ser sometidos a una biopsia.

En los pacientes con síntomas de NFP, un estudio halla una Se global de QST sola del 75%, Se para QSART aislado del 46% y una Se resultante de la combinación de QST y QSART del 85%; y considera que QST es la prueba con la Se más alta para diagnosticar NFP en el grupo de pacientes con clínica compatible, seguida del QSART y la exploración clínica. Sin embargo, no recomienda utilizar QST como único test diagnóstico, dado que esta prueba no puede identificar la región anatómica afectada y recomiendan combinar varias pruebas diagnósticas.

Un estudio analiza el valor diagnóstico de varias pruebas en NFP y concluye que la mejor opción diagnóstica es la combinación de las 4 pruebas (QST+ESC+LEP+biopsia) que alcanzó valores de Se de 0,92 (IC 95%: 0,85-0,97), Sp de 0,88 (IC 95%: 0,79-0,94), VPP de 0,90 y VPN de 0,91.

Otro estudio compara los resultados de cinco pruebas diferentes en una cohorte consecutiva de pacientes con diagnóstico definitivo (n=33) y posible (n=54) de NFP de distribución distal y simétrica. Para WDT obtienen una Sp de 44,8% y un VPP del 91,4%. Los valores para CDT fueron 26,4% y 97,1%, respectivamente.

Otros estudios de termotest/QST

En el resto de estudios (un total de 26), que no examinan validez diagnóstica QST, existe una gran variabilidad en cuanto a los objetivos de investigación, las poblaciones, los parámetros QST analizados (un amplio rango: de 2 a 13 parámetros QST), otras pruebas o cuestionarios. En general, en estos estudios se muestran datos de alta fiabilidad diagnóstica. No obstante, la gran heterogeneidad de diseños, dispositivos QST y resultados dificulta la exposición de un análisis global.

Revisiones sistemáticas y guía

Las cuatro revisiones sistemáticas plantean objetivos muy diferentes: una actualiza la fiabilidad de la medición QST, otra muestra la variabilidad existente en el uso de los TTT, otra expone la gran heterogeneidad de criterios diagnósticos

utilizados para identificar la NFP idiopática, y la última estudia los umbrales de detección de dolor y los mecanismos de modulación del dolor en pacientes con diabetes tipo 1 o 2, con o sin neuropatía periférica o polineuropatía distal simétrica.

La guía sobre evaluación del dolor neuropático realizada por *la European Academy of Neurology*, la *European Pain Federation* y el NeuPSIG, siguiendo las recomendaciones del Grupo de trabajo GRADE.

Estudios cualitativos

En las metasíntesis cualitativas y estudios cualitativos publicados se abordan las percepciones de pacientes con neuropatía y se analiza cómo perciben y sienten su propio cuerpo. Se describen detalladamente las experiencias de pacientes respecto a los síntomas, el impacto en las actividades de la vida cotidiana y en la calidad de vida en salud. Para estos pacientes, el dolor y otras complicaciones no sólo afectan al área física sino también a la dimensión psicológica, funcional y social.

Conclusiones

Existe numerosa literatura publicada sobre el uso de termotest y de QST para el diagnóstico de NFP. No obstante, los artículos originarios presentan un tamaño muestral pequeño, mucha heterogeneidad clínica incluyendo diversas patologías, diversas NPF con diferentes grados de evolución y con y sin dolor, y heterogeneidad también alta en aspectos relacionados con la tecnología, tanto en los métodos para realizar el termotest, como en los dispositivos utilizados y en las pruebas de comparación aplicadas a los pacientes. Por todo ello, la calidad metodológica resulta baja, la certeza de los resultados obtenidos es débil y no es posible generalizar los resultados.

El termotest y el QST se deben utilizar como pruebas diagnósticas complementarias, siendo la exploración clínica y examen neurológicos los métodos diagnósticos que más información aportan en el estudio de pacientes con NFP.

Summary

Introduction

Small fiber neuropathy (SFN) is a form of neuropathy that affects peripheral nerve fibers involved in thermosensory, nociceptive, and autonomic function. Therefore, SFN is characterized by the presence of sensory symptoms generally accompanied by neuropathic pain, without motor weakness, and often accompanied by dysautonomia. SFN poses a diagnostic, therapeutic, and follow-up challenge. SFN is classified as a chronic pain syndrome and has become increasingly important due to its impact on patients' quality of life. Sensory disturbances are the most common symptom, with neuropathic pain being the predominant symptom in patients, but thermoception impairment also often develops. For the diagnosis of NFP, two different tools are available: a) pain questionnaires to assess neuropathic pain, and b) diagnostic devices for sensory evaluation that allow confirmation of the presence of a lesion or disease of the nervous system, among which are the QST, a set of tests that are based on the response to controlled mechanical, thermal or electrical sensory stimuli, which allow an automatic psychophysical diagnosis that indirectly studies the sensory function of small and large fibers. The thermal QST or QTT or thermotest, is one of the tests included in a broad battery of QST tests.

Objective

This report aims to study the reliability and diagnostic validity of the thermotest (QST) for the detection and monitoring of NFP, to understand the perceptions of patients with NFP regarding the impact of the condition and diagnostic methods, and to review published data on device costs.

Methods

A systematic review was conducted of published studies on the inter- and intra-observer reliability and/or diagnostic effectiveness of thermotest or QST compared to skin biopsy and other diagnostic tests for the study of PFN. To study the diagnostic effectiveness of the thermotest, original articles were selected from studies evaluating the diagnostic validity or reliability of the QST.

Various sources of information related to health sciences were consulted: databases PubMed (Medline) and EMBASE, Cochrane Library, DARE, NHSEED, and HTA databases from the Centre for Reviews and Dissemination (CRD) at the University of York, TripDatabase, Web of Science, SCOPUS, Virtual Health

Library (VHL), and Google Scholar; and websites of medical associations and societies related to NFP. Methodological quality of the studies was assessed by peer review. QUADAS-2 tool was used for studies on the validity of QST diagnostic tests, and QAREL tool was used for studies on diagnostic reliability. A literature review of qualitative studies was conducted, which was the strategy followed to facilitate the incorporation of patient perceptions. CASPe tool was used to assess methodological quality.

Results

Thirty-six original articles on QST, four systematic reviews, and one guideline on neuropathic pain and QST in patients with PFN were included. Two qualitative meta-syntheses and eight qualitative studies were also included.

The original articles on thermotesting or QST were observational, case-control studies with small sample sizes. Most were single-center studies. Nine studied the role of QST in the diagnosis of PFN in general; three articles focused on neuropathic pain; another three on sensory profiles; seven studied the role of QST exclusively in patients with diabetes; two focused on patients with fibromyalgia; two studied patients with neuropathy resulting from QT; two articles focused on Fabry disease; one studied patients with amyloidosis; one included patients with Gaucher disease; one considered PFN in patients with restless legs syndrome; and one included patients with Ehlers-Danlos syndrome. In another, with postural tachycardia; in another, patients with persistent COVID; and finally, two other studies focus on quality of life.

Diagnostic validity studies

Regarding the results, a total of 10 studies present data on the diagnostic validity of the QST: three studies in a population with diabetes, one in patients with postural tachycardia, and the rest in patients with PFN. The most studied QST parameters are VDT, CDT, and WDT. Two studies used skin biopsy alone as the reference test, and other studies used biopsy in conjunction with other diagnostic procedures, such as NCS and CCM or Q-Sweat, ESC, LEP, and ACVT, or questionnaires. In some studies, a reference test was not developed. The results of these studies are reported below.

One study proposed a shorter protocol for performing the TTT, which was less burdensome for patients and providers and measured only the heat and cold detection thresholds using the MLE method. The Se values were 84.2%, Sp values were 93.8%, and the diagnostic accuracy was 89.1%.

One study compared the Besta and NEURODIAB criteria (considering the latter as the gold standard) and obtained an AUROC of 0.98, a Se of 100%, and a Sp value of 98.5%, and a high level of agreement between both Besta and NEURODIAB diagnostic criteria. The IENFD results showed higher diagnostic yield than those of QST (AUROC of 0.93, Se of 94.3%, Sp of 91.9%) and a diagnostic accuracy of 93.3%, while these same parameters for WDT+CDT were 0.836, 85.1%, 80.8%, and 82.9%, respectively. QST is a valid test for the diagnosis of PFN, although its diagnostic accuracy is lower than that of biopsy.

In the study comparing the NerveCheck device with the TSA-II for temperature detection thresholds, and with the Neurothesiometer for VDT, NerveCheck showed good reproducibility and validity for assessing sensory loss compared to other QST devices. The Se, Sp, and AUROC values for VDT were 84%, 81%, and 0.86, respectively; for CDT, they were 89%, 67%, and 0.79, respectively. and for WDT, 75%, 66%, and 0.72, respectively. In a subsequent study, the same authors found that CDT vs. IENFD had an AUROC of 0.70 (54-87; $p=0.01$) and that WDT vs. IENFD had a Se of 56% (29-81), a Sp of 81% (67-91), and an AUROC of 0.69% (52-85; $p=0.03$).

The use of the SENSELab-Termotest device was studied for the diagnosis of CAN in diabetic patients. The best diagnostic results were achieved for TDC in the tibia (AUROC=0.78; Se=60.9%; Sp=89.5%; PPV=87.5%; and NPV=65.4%), and the use of the thermotest as a screening test for CAN in clinical practice is proposed to select diabetic patients who should subsequently undergo further investigation for CAN. Another study suggests that temperature detection thresholds measured with QST could be used to predict and assess the development and progression of CAN in patients with type 2 diabetes. The Se, Sp, and AUROC values for QST were 85.7%, 59.8%, and 0.781, respectively.

In the postural tachycardia study, the Se, Sp, and diagnostic accuracy results of the IENFD (100%, 81.3%, and 90%, respectively) were higher than those of QST (53.9%, 75%, and 63.3%, respectively) and clinical signs (85.7%, 68.8%, and 76.7%, respectively); a combination of QST and clinical signs is proposed in patients with POTS suspected of having NFP before undergoing a biopsy.

In patients with symptoms of NFP, one study found an overall Se for QST alone of 75%, a Se for QSART alone of 46%, and a Se resulting from the combination of QST and QSART of 85%. QST is considered to be the test with the highest Se for diagnosing NFP in the group of patients with compatible symptoms, followed by QSART and clinical examination. However, the use of QST as the sole diagnostic test is not recommended, as it cannot identify the affected anatomical region, and combining several diagnostic tests is recommended.

One study analyzed the diagnostic value of several tests in PFN and concluded that the best diagnostic option is the combination of the four tests (QST+ESC+LEP+biopsy), which achieved values of Se of 0.92 (95% CI: 0.85-0.97), Sp of 0.88 (95% CI: 0.79-0.94), PPV of 0.90, and NPV of 0.91.

Another study compared the results of five different tests in a consecutive cohort of patients with a definitive (n=33) and possible (n=54) diagnosis of PFN with distal and symmetrical distribution. For WDT, the results were obtained with a Sp of 44.8% and a PPV of 91.4%. The CDT values were 26.4% and 97.1%, respectively.

Other Thermotest/QST studies

In the remaining studies that do not examine QST diagnostic validity, a total of 26 studies, there is great variability in terms of research objectives, populations, QST parameters analyzed (a wide range: from 2 to 13 QST parameters), other tests, or questionnaires. In general, these studies report diagnostic reliability data. However, the considerable heterogeneity of designs, QST devices, and outcomes makes it difficult to present a comprehensive analysis.

Systematic reviews and guidelines

Four systematic reviews have very different objectives: one updates the reliability of QST measurement, another shows the existing variability in the use of TTT, another exposes the wide heterogeneity of diagnostic criteria used to identify idiopathic NFP, and the last studies pain detection thresholds and pain modulation mechanisms in patients with type 1 or 2 diabetes, with or without peripheral neuropathy or symmetrical distal polyneuropathy. The guidelines on the assessment of neuropathic pain were prepared by the European Academy of Neurology, the European Pain Federation, and NeuPSIG, following the recommendations of the GRADE Working Group.

Qualitative Studies

Published meta-syntheses and qualitative studies address the perceptions of patients with neuropathy and analyze how they perceive and feel their own bodies. Patients' experiences regarding symptoms, the impact on activities of daily living, and their health-related quality of life are described in detail. For these patients, pain and other complications affect not only the physical domain but also psychological, functional, and social dimensions.

Conclusions

There is extensive published literature on the use of thermotests and QST for the diagnosis of PFN. However, the original articles have small sample sizes and significant clinical heterogeneity, including diverse pathologies, diverse PFNs with different stages of progression, and with and without pain. There is also significant heterogeneity in aspects related to technology, including the methods used, the devices used, and the comparator tests administered to patients. Therefore, the methodological quality is low, the certainty of the results obtained is low, and they cannot be generalized. Thermotest and QST should be used as complementary diagnostic tests, with clinical examination and neurological examination being the diagnostic methods that provide the most information in the study of patients with NFP.

1. Introducción

1.1 Patología de interés

La neuropatía de fibra pequeña (NFP) es una forma de neuropatía que afecta a fibras nerviosas periféricas implicadas en áreas termo-sensoriales, nociceptivas y de función autonómica. Las fibras nerviosas implicadas en esta patología son de tres tipos: 1) fibras pequeñas mielinizadas A δ , 2) fibras pequeñas C amielínicas y 3) fibras nerviosas (axones) autonómicas simpáticas y parasimpáticas. Por ello, la NFP se caracteriza por la presencia de síntomas sensoriales acompañados generalmente de dolor neuropático, sin debilidad motora y que puede acompañarse de disautonomía. Además, en ocasiones se produce afectación de fibra pequeña y gruesa en el mismo paciente en el entorno de neuropatías periféricas, pero ambas pueden ocurrir de forma independiente.

La NFP supone un reto a nivel diagnóstico, terapéutico y de seguimiento [1]. La NFP se enmarca entre los síndromes dolorosos crónicos y ha ido adquiriendo cada vez más relevancia por su repercusión en la calidad de vida de los pacientes [2, 3]. Ésta se ve especialmente afectada cuando la enfermedad progresa pues puede llegar a afectar a las fibras motoras gruesas y sensitivas (neuropatía mixta), con la posibilidad de desarrollar importantes complicaciones como ataxia, úlceras, amputaciones, arritmias, incontinencia, etc. Además, la NFP supone una importante carga económica para los sistemas de salud [4, 5]. Por todo ello resulta de gran interés el diagnóstico precoz de la enfermedad para tratar el dolor y otros síntomas, además de identificar a los pacientes en riesgo de progresión y extensión generalizada de la neuropatía con el fin de orientar el tratamiento más adecuado para evitar su evolución y las complicaciones añadidas si termina afectando a fibras gruesas.

La NFP fue descrita en 1992 por Stewart y cols. [6] como aquella neuropatía periférica en la que se afectan las fibras nerviosas de pequeño calibre. Se caracteriza por la degeneración de las terminaciones distales de estas fibras pequeñas, aunque en algunos casos puede no haber degeneración sino hiperexcitabilidad (por afectación de los canales de sodio) [2].

Las fibras pequeñas constituyen el 70-90% de las fibras nerviosas periféricas. Las fibras pequeñas somáticas transmiten información sobre la temperatura, dolor, picor y la información táctil, mientras que las fibras pequeñas autonómicas inervan la musculatura lisa y cardíaca y algunas glándulas, como

las lacrimales, salivares y sudoríparas, y regulan el ritmo cardiaco, presión arterial, sudoración y funciones gastrointestinal y genitourinaria. Cuando predomina la afectación del sistema nervioso autónomo (fibras amielínicas C) se habla de neuropatía autonómica, mientras que, cuando la afectación es de ambas fibra, C y A δ , con afectación tanto termoalgésica como autonómica, se habla de NFP, aunque la disfunción sensorial y autonómica de las fibras pequeñas se produce de forma independiente [7].

Las principales características de las fibras nerviosas se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Tipos de fibras nerviosas.

Tipo de fibra	Características	Diámetro	Velocidad de conducción	Funciones
A α	Mielinizadas gruesas	6-17 μ m	70-120 m/s	Motora, músculo esquelético.
A β	Mielinizadas medianas	5-10 μ m	30-70 m/s	Sensitiva, tacto, vibración y presión.
A γ	Mielinizadas pequeñas	3-6 μ m	15-30 m/s	Transmisión motriz a los husos musculares
A δ	Mielinizadas pequeñas	1-6 μ m	6-30 m/s (otros, 5-40 m/s)	Dolor (agudo, punzante, localizado). Percepción de frío. Percepción de dolor al calor y frío. Percepción del tacto.
B	Mielinizadas pequeñas	<3 μ m	3-15 m/s	Función autonómica preganglionar.
C	No mielinizadas.	0,4-1,2 μ m	0,5-2,0 m/s	Dolor (difuso, profundo, quemante). Percepción de calor. Percepción de dolor al calor y frío. Función autonómica posganglionar.

Adaptado de la Clasificación de Erlanger y Gasser y de [8, 9].

1.1.1. Datos epidemiológicos

La prevalencia global de la neuropatía periférica resulta difícil de establecer por la gran heterogeneidad de trastornos neurológicos periféricos que la comprenden. El estudio de Gregg y cols. [10] estimó que esta patología afectaba a un 14,8% de la población general mayor de 40 años de EE.UU. (80% asintomáticos) y a un 28,5% de pacientes con diabetes (62% asintomáticos).

La neuropatía periférica más frecuente es la NFP. Según un estudio de Países Bajos, la NFP tiene una incidencia de 12 nuevos casos por 100.000 habitantes/año, y una prevalencia de 52,95 individuos por 100.000 habitantes, lo que supondría una prevalencia global de unos 4 millones de personas [11]. Sin embargo, dado el elevado porcentaje de casos sin diagnosticar, se ha estimado que en torno a 15-20 millones de personas en EE.UU. podría tener NFP [12]. Un meta-análisis realizado entre pacientes con fibromialgia mostró una prevalencia de NFP del 49% (IC 95%: 38-60%) [13].

El desarrollo de dolor neuropático parece relacionado con factores sociales, culturales y ambientales. Por ejemplo, se ha descrito una mayor prevalencia de complicaciones microvasculares en pacientes diabéticos en algunas poblaciones minoritarias en comparación a la de blancos no-hispanos [14, 15].

1.1.2. Etiología

La NFP puede presentarse en el curso de una enfermedad sistémica aunque las NFP **idiopáticas** suponen un alto porcentaje de casos (en torno al 30-50%) [1, 16]. Otras causas importantes de NFP son las **enfermedades metabólicas**, especialmente la diabetes mellitus (30-53%) [17, 18], pero también se desarrolla esta neuropatía como complicación en el hipotiroidismo, la insuficiencia renal crónica avanzada, el déficit de vitamina B12 o la hipertrigliceridemia severa [19, 20]. La neuropatía urémica se ha descrito hasta en el 90% de pacientes con unas tasas de filtración glomerular por debajo de 6 ml/min/1,73 m². La obesidad por sí sola parece estar asociada al desarrollo de polineuropatía distal simétrica (DSPN); se la considera un factor de riesgo independiente de DSPN, en concreto el segundo factor de riesgo tras la hiperglucemia [21].

En ocasiones, la DSPN se ha asociado a **agentes tóxicos** como los quimioterápicos, alcohol y antirretrovirales [2]. El uso de oxaliplatino puede verse comprometido por el desarrollo de dolor neuropático, hiperestesia, alodinia al frío o hipoestesia crónica, y la DSPN parece relacionada con la hiperexcitabilidad de los canales de sodio y potasio, aunque los mecanismos fisiopatológicos de la neurotoxicidad son multifactoriales [22]. Entre los antirretrovirales, los inhibidores de la transcriptasa inversa son los que han demostrado capacidad para dañar los axones a través de su toxicidad mitocondrial [23].

Algunas enfermedades **inmunomediadas** presentan NFP. Entre ellas, el síndrome de Sjögren, la sarcoidosis, el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, algunas vasculitis autoinmunes, la amiloidosis sistémica o el síndrome de Raynaud primario [24] [25, 26].

En algunas **enfermedades hereditarias** se han descrito casos de NFP como en la enfermedad de Fabry, la enfermedad de Pompe, la de Tangier, el síndrome de Ehlers-Danlos o en la polineuropatía amiloidótica familiar [27, 28]. En esta última, las mutaciones en los genes de la transtiretina (como la mutación autosómica dominante Val30Met), la apolipoproteína A y la gelsolina generarían depósitos de amiloide a nivel epi y perineural. Además, se han descrito mutaciones en los genes *SCN9A/Nav1.7*, *SCN10A/Nav1.8* y *SCN11A/Nav1.9* que codifican los canales de sodio en casos idiopáticos (canalopatías de sodio), aunque también en pacientes diabéticos, relacionados con la NFP [29, 30].

En algunos pacientes con **enfermedades infecciosas** como VIH, hepatitis C, virus de Epstein-Barr, lepra, enfermedad de Lyme, difteria o enfermedad de Chagas se ha desarrollado una NFP. En los últimos años, también se han descrito cuadros de dolor neuropático asociados a **covid-19 y/o a su vacuna** [31][32].

1.1.3. Clínica

La NFP es una entidad con una **clínica muy heterogénea** dependiendo de su etiología, de la forma de presentación, del grado de afectación somática o de función autonómica, y de si se produce afectación de ambas fibras: fina y gruesa [33, 34]. Las alteraciones sensoriales son la sintomatología más frecuente en estos pacientes, siendo el dolor neuropático el síntoma predominante, pero también suele desarrollarse afectación de la termocepción. No suele ser un proceso debilitante pues la fuerza muscular, la coordinación motora y la propiocepción no se ven perjudicadas, a no ser que exista afectación mixta, de fibras pequeñas y gruesas, lo que complica sustancialmente la enfermedad, aunque también el dolor y los síntomas autonómicos pueden repercutir en gran medida y de forma desfavorable la calidad de vida de los pacientes por su impacto físico y mental [35]. En general, tampoco suelen afectarse la sensibilidad táctil ni la vibratoria.

Se han identificado **dos formas de presentación** de la neuropatía periférica. La forma más frecuente muestra una distribución simétrica longitud-dependiente, que afecta a las extremidades, es de inicio distal y progresión proximal, como ocurre en la DSPN. Esta presentación es frecuente en casos de síndrome de Sjögren y en radiculopatías diabéticas proximales [36]. La segunda forma, mucho menos habitual (20-30% de los casos) [18, 37, 38], presenta una distribución no-longitud-dependiente, puede ser mono o multifocal y presenta un patrón de afectación parcheado, asimétrico, discontinuo, con afectación del tronco y la cara, además de las extremidades [39, 40]. Se trata de una forma de presentación de más difícil diagnóstico, más frecuente en mujeres jóvenes y está asociada a trastornos autoinmunes e inflamatorios [23, 41] como en la sarcoidosis, en la que la NFP con un patrón de distribución no-longitud-dependiente está asociada a fatiga que puede afectar al 90% de los pacientes.

Dolor neuropático

El síntoma más frecuente en la NFP es el dolor neuropático. El mecanismo por el que se desarrolla este dolor sigue siendo incierto, habiéndose encontrado cierta asociación entre la intensidad del dolor y la reducción de la inervación epidérmica [42].

En el 2011 la IASP (*International Association for the Study of Pain*) consideró el dolor neuropático como aquel “dolor que surge como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema nervioso somatosensorial” [43], basado en la definición aceptada por consenso unos años antes por el grupo de interés especial de dolor neuropático (NeuPSIG, *Neuropathic Pain Special Interest Group*) de la IASP [44]. Por lo tanto, se requiere identificar la lesión o enfermedad subyacente, lo que puede resultar complicado en algunos pacientes.

Sin embargo, esta definición ha sido ampliamente debatida por su simplificación del problema y la falta de concreción [1, 45] y han ido surgiendo otras propuestas como “dolor debido a disfunciones de los procesos nociceptivos inducidos por una lesión o enfermedad neurológica” [46].

Se acepta que el dolor neuropático no es una enfermedad sino un síndrome ocasionado por diferentes etiologías y que puede presentarse de muy diversas maneras, intensidad y duración variables, pudiendo llegar a ser severo y limitante o incapacitante, y que en ocasiones se incrementa por las noches, alterando el sueño [47]. Suele ser prolongado y se describe con diferentes características: quemante, punzante, sordo (hormigueo, entumecimiento), como descarga eléctrica, lacerante (profundo, punzante, muy doloroso, de inicio rápido e intenso), lancinante (muy agudo, intenso y desgarrador). Por su forma de iniciarse puede ser espontáneo (a su vez, progresivo, constante o paroxístico/intermitente) o puede ser provocado (alodinia o hiperalgesia) [48].

Algunas estimaciones señalan que la **prevalencia** del dolor neuropático en adultos oscila entre el 3% y 10% a nivel mundial, aunque no hay datos precisos por las diferentes definiciones y su dificultad diagnóstica [49-53]. Hasta un 6% de la población infantil podría sufrir dolor neuropático [54]. En España se estima una prevalencia cercana al 8% de la población [55].

Su frecuencia aumenta con la edad y con la presencia de determinadas patologías. Es un síntoma frecuente en las polineuropatías, independientemente de la etiología de éstas, pudiendo afectar al 50% de los pacientes, e incluso se ha descrito en el 85% de pacientes con síntomas cutáneos [56]. En pacientes con diabetes mellitus se ha estimado una prevalencia del 16-26% [57], y cuando

aparece asociado a cáncer, puede darse en un 35% de los pacientes, bien debido a compresión nerviosa por el tumor o por invasión directa tumoral, bien a neuropatía asociada al tratamiento del cáncer (lesión nerviosa ocasionada por la radioterapia, por cirugías para el cáncer, síndromes paraneoplásicos o neuropatía asociada a antígenos tumorales).

El dolor neuropático puede clasificarse de acuerdo a diferentes criterios. Según la CIE-11 y la OMS, se clasifica según las múltiples causas que pueden generar el daño en el sistema nervioso, aunque en ocasiones se desconoce la etiología [58].

Un segundo criterio clasifica el dolor neuropático según la localización de la lesión neurológica somatosensorial [59, 60], de modo que se describen varias formas:

- Periférico (nervios periféricos, plexos o raíces nerviosas). Es el más frecuente (un 90% de casos) e incluye varios tipos: focales, multifocales o generalizados como polineuropatías dolorosas (diabética, alcohólica, VIH, tras quimioterapia (QT)), radiculopatías dolorosas, neuralgia posherpética, neuropatía posquirúrgica, neuropatías traumáticas, neuropatías por atrapamiento, neuralgia del trigémino.
- Central (médula o cerebro): incluye los debidos a lesión medular, accidentes cerebrovasculares, esclerosis múltiple, dolor del miembro fantasma.
- Trastornos neuropáticos complejos como el síndrome doloroso regional complejo tipos I y II (distrofia simpática refleja o causalgia).

Se han descrito varios **mecanismos subyacentes** al dolor neuropático como la sensibilización central, la sensibilización periférica, los bloqueos de conducción, la generación de impulsos ectópicos, la neoformación axonal, el aumento de actividad simpática, las descargas ectópicas o la pérdida de mecanismos inhibitorios. En el caso de sensibilización central se ha descrito un dolor más extenso que llega a zonas no dañadas; puede ser desproporcionado al grado de daño y con una escasa correlación con los estudios de imagen. Además, la sensibilización central causa dolor tras múltiples estímulos, incluyendo cambios climáticos [61, 62].

En función de estos diferentes procesos fisiopatológicos, es posible clasificar a los pacientes en subgrupos de acuerdo a los distintos perfiles somatosensoriales [63, 64]. Se denomina fenotipo o perfil somatosensorial al

conjunto de signos y síntomas sensoriales que presenta el paciente tras el daño neurológico, que puede variar según la etiología, pero también entre pacientes con dolor neuropático de la misma etiología [65]. Estos perfiles parecen estar implicados en la variabilidad encontrada en la respuesta al tratamiento del dolor. En general, este tratamiento es efectivo en menos del 50% de los pacientes [55, 63].

La clasificación de los pacientes según los perfiles somatosensoriales permite aplicar tratamientos dirigidos frente a los mecanismos que ocasionan el dolor (*mechanism-based treatment*) y suponen una opción más adecuada que la de basar el tratamiento en la etiología de la neuropatía [66-68].

Algunas sociedades científicas han elaborado **guías para el manejo terapéutico del dolor neuropático**, como las de la *European Federation of Neurological Societies* (EFNS), NeuPSIG, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Pain Society* o *Société française pour l'étude et le traitement de la douleur* / *Société française de neurologie* [63, 69-71] [72-75].

Para el **diagnóstico** del dolor neuropático se dispone de diversas herramientas que se deberán emplear en función de la situación clínica de cada paciente concreto, incluyendo escalas, cuestionarios y pruebas de laboratorio. No obstante, en muchas ocasiones no se llega a diagnosticar ni tratar [76] y, con el tiempo, el dolor se cronifica ocasionando un deterioro considerable en la calidad de vida del paciente, además de ser responsable de elevados costes sanitarios [77, 78]. Se acepta que no existe un estándar de referencia objetivo para evaluar el dolor neuropático, pero desde el NeuPSIG se ha desarrollado un sistema de gradación (posible, probable o definitivo) que se utiliza para guiar el diagnóstico y la valoración clínica [44] [45].

Otros síntomas sensoriales

Además del dolor neuropático, la NFP ocasiona **otros síntomas sensoriales**, generalmente positivos, como la hiperestesia (hipersensibilidad a estímulos sensoriales), alodinia (percepción dolorosa tras estímulos no nociceptivos), parestesias, disestesias (sensación dolorosa o desagradable en ausencia de estímulo), hiperalgesia (respuesta dolorosa exagerada a un estímulo que normalmente sí provoca dolor). Estos síntomas pueden surgir de forma espontánea o pueden desencadenarse por algunos estímulos, como el tacto de las sábanas o los calcetines, el ejercicio o incrementos de temperatura, como en la enfermedad de Fabry y en canalopatías.

Otras veces se presentan signos negativos como entumecimiento, disminución en la sensibilidad punzante y térmica (hipoestesia al frío o calor), disminución de la capacidad o incluso incapacidad para distinguir entre frío y calor, y disminución en la sensibilidad al dolor (hipoalgesia) o analgesia.

Las alteraciones en el sistema nervioso **autónomo**, por afectación de fibras pequeñas autonómicas amielínicas posganglionares, se manifiestan como síntomas colinérgicos, incluyendo disfunción en la termorregulación (alteraciones de la sudoración), afectación del sistema gastrointestinal (diarrea, estreñimiento, gastroparesia) y genitourinario (incontinencia, dificultad para vaciar la vejiga, disfunción sexual), cambios tróficos en la piel (piel seca, agrietada o brillante) y la forma más severa de afectación del sistema cardiovascular, denominada neuropatía autonómica cardiovascular (CAN), con síntomas como palpitaciones, hipotensión ortostática, ojo seco, alteración vasomotora con cambios de coloración azul/púrpura en manos y pies.

Junto a estos síntomas físicos, es frecuente que el paciente desarrolle **alteraciones emocionales y comorbilidades o trastornos psicológicos** como irritabilidad, ansiedad, depresión, alteraciones del sueño, alteraciones en la calidad de vida, deterioro social, laboral y familiar, lo que algunos autores denominan síndrome neuropático [79].

1.1.4. Diagnóstico de NFP

La historia clínica y el examen neurológico son los pilares fundamentales del diagnóstico de las neuropatías, en general, y en casi el 60% de los pacientes permiten identificar la causa. Dependiendo de los signos o síntomas concretos que presente el paciente, se podrán solicitar otras pruebas complementarias como hemograma, perfil metabólico completo, incluyendo medición de glucemia o determinación de vitamina B12, hormonas tiroideas o anticuerpos antinucleares, entre otras. Estas pruebas de laboratorio contribuyen al diagnóstico en un 10% adicional y en el 30% restante se considerará su origen idiopático [20]. Algunos autores consideran que sólo son necesarias pruebas más complejas cuando la presentación de la neuropatía es no-longitud dependiente o si ha surgido de manera aguda o subaguda o con predominio de síntomas motores [21].

Además, para el diagnóstico de NFP se dispone de dos herramientas diferenciadas: a) escalas y cuestionarios de dolor para valorar el dolor neuropático, y b) dispositivos o pruebas diagnósticas para realizar una evaluación sensorial que permita confirmar la presencia de una lesión o enfermedad del sistema nervioso [1-3].

A. Cuestionarios

El desarrollo de **cuestionarios** sencillos y fáciles de usar, basados principalmente en autoinformes de síntomas, ha contribuido a mejorar el diagnóstico y el manejo del dolor en la última década. Se han validado y traducido a varios idiomas dos tipos de cuestionarios: los cuestionarios de cribado y los de evaluación [80].

A.1. Los cuestionarios de cribado o detección son útiles para identificar fácilmente el dolor neuropático y se aplican a pacientes con condiciones médicas complejas. Su uso ha permitido un diagnóstico más correcto del dolor neuropático en varios contextos médicos (p. ej., entorno posquirúrgico, lesión de la médula espinal, diabetes). Su aplicación en estudios epidemiológicos a gran escala ha proporcionado estimaciones de la prevalencia del dolor neuropático e identificado factores de riesgo de este tipo de dolor en la población general y en trastornos como la diabetes [80]. Entre estos cuestionarios de detección, se encuentran los siguientes:

La escala de dolor *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (**LANSS**) [81], publicada en 2001, es una herramienta clínica diseñada para pacientes en los que predomina el dolor de tipo neuropático. La escala LANSS comprende 7 ítems relacionados con el dolor, 5 sobre síntomas (con respuesta sí/no) y 2 de examen clínico (pruebas sensoriales: alodina y umbral de pinchazo alterado). La puntuación máxima es 24 y se ha establecido el punto de corte en 12 puntos o más para sugerir dolor neuropático [82]. Los investigadores señalaron como principal objeción la prueba del pinchazo. Por esta razón, la escala se modificó a una escala LANSS auto-administrada por el paciente (**S-LANSS**), que contiene una imagen para marcar el lugar del dolor con una evaluación de su intensidad de 0 a 10 y siete preguntas con respuesta sí/no. Las escalas están validadas y traducidas a múltiples idiomas.

El cuestionario *Douleur Neuropathique 4* (**DN4**) [83-85] consta de 10 ítems que se evalúan con 1 (sí) o 0 (no). Evalúa siete descriptores sensoriales: las características del dolor (quemazón, sensación de frío, shock eléctrico), síntomas asociados en la misma zona (hormigueo o cosquilleo, alfileres y agujas, adormecimiento, picor) y tres ítems para el examen al paciente.

Es sencillo y rápido de realizar. Permite diferenciar entre dolor neuropático, nociceptivo y mixto. Las puntuaciones de los ítems individuales se suman para obtener una puntuación total máxima de 10. Una puntuación superior a 4 de 10 indica que el dolor tiene una gran probabilidad de ser de origen neuropático [86].

Los siete descriptores sensoriales pueden utilizarse en un autotest con similares resultados. El DN4 ha sido validado en grandes estudios epidemiológicos para estimar la prevalencia del dolor neuropático, tanto en población general como en condiciones clínicas específicas [87]. Se ha validado en 15 idiomas, entre ellos el español [88].

El *Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ)* está compuesto de 12 ítems, 10 de ellos referidos a sensaciones o respuestas sensoriales y 2 relacionados con la afectación emocional del dolor. El paciente evalúa cada ítem en una escala de 0 a 100. Existe una versión abreviada (**NPQ-SF**) con sólo 3 descriptores: dolor con hormigueo, entumecimiento y aumento del dolor al tacto [87].

El cuestionario PainDETECT (**PDQ**) [89, 90] fue publicado por primera vez en 2006, desarrollado y validado inicialmente en Alemania, resulta fácil de cumplimentar, con respuestas auto-informadas por el paciente. Ha demostrado una buena Se y validez para el dolor neuropático. El cuestionario incluye 9 preguntas para medir la intensidad del dolor (actual, medio y máximo; según una escala de 0=no dolor a 10=dolor máximo), su patrón en el tiempo, irradiación y localización, además de 7 síntomas sensoriales característicos de este dolor: sensación de quemazón, pinchazo, alodinia mecánica, ataques de dolor, hiperalgesia a la temperatura, adormecimiento y dolor evocado a la presión [89], que son valoradas con una puntuación de 0 a 5 según la intensidad. Una puntuación ≥ 19 indica que el componente neuropático del dolor es probable; si la puntuación es ≤ 12 indicaría que es improbable; y una puntuación de 13-18 indicaría una probabilidad incierta. El dolor se refiere tanto al momento actual como a las cuatro semanas anteriores [87]. El PDQ fue validado originalmente como un cuestionario de cribado, pero algunas publicaciones sugieren su fiabilidad como cuestionario de evaluación.

El cuestionario **ID-Pain** se desarrolló en un estudio multicéntrico para crear una herramienta de uso fácil, autoadministrada y útil para atención primaria [91]. Comprende 6 ítems sobre el dolor: pinchazos, quemazón, acorchamiento, descarga eléctrica, o por roce de la ropa o sábanas, o en articulaciones. Todos los ítems hacen referencia al dolor experimentado en la última semana y su respuesta es binaria (sí/no). Además, el paciente debe marcar el área corporal afectada por el dolor [87].

Los cuestionarios LANSS, DN4, NPQ, ID-Pain y PD-Q incluyen los siguientes síntomas: punzadas, hormigueo, pinchazos; descarga eléctrica o punzadas; calor o ardor. Cuatro de ellos (DN4, NPQ, ID-Pain y PD-Q) verifican el entumecimiento, y todos excepto DN4 buscan dolor evocado por un tacto ligero. Sólo ID-Pain contiene la pregunta “¿el dolor se limita a sus articulaciones?”, para

identificar dolor no neuropático. Para completar DN4 y LANSS se necesita un examen clínico. La evaluación de la alodinia al cepillado y el umbral elevado al pinchazo es posible en ambos casos, mientras que el umbral elevado al tacto suave con el uso de DN4. Entre estos cuestionarios de detección del dolor neuropático, sólo el NPQ y DN4 contienen un ítem que pregunta sobre dolor al frío [82].

La sensibilidad (Se) y especificidad (Sp) de estos cuestionarios de detección del dolor neuropático varían según los distintos estudios entre un 67% y un 85%, y un 74% y un 90%, respectivamente [87].

Tabla 2. Se, Sp y AUROC de los cuestionarios de dolor neuropático.

Cuestionarios (Autor, fecha)	LANSS (Bennett, 2001, [81])	DN4 (Bouhassira y cols., 2005 [83])	NPQ (Krause y Backonja, 2003, [92])	PDQ (Freynhagen y cols., 2006, [89])	ID-pain (Portenoy, 2006, [91])
Se	83%	83%	66,6%	85%	No evaluado
Sp	87%	90%	74,4%	80%	No evaluado
AUROC	No mostrado	0,92	No mostrado	0,91	C: 0,69

Fuente: Tabla adaptada de Hamdan 2024 [87].

C: índice de concordancia. DN4: *Douleur Neuropathique 4*. LANSS: *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*. NPQ: *Neuropathic Pain Questionnaire*. PDQ: *Pain Detect Questionnaire*. Se: sensibilidad. Sp: especificidad.

Los cuestionarios de detección presentan una Se y Sp relativamente altas, pero es probablemente el DN4 el cuestionario más utilizado, con más validaciones en diferentes idiomas y evidencia de mayor calidad disponible en la literatura sobre su precisión diagnóstica [93].

Las principales ventajas del uso de este tipo de cuestionarios son las siguientes: pueden ser utilizados por médicos u otros profesionales de la salud, la rapidez en su aplicación, el uso fácil y comprensible para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, estos cuestionarios se han validado para la detección de dolor neuropático en pacientes con dolor focal y no en aquellos con dolor difuso generalizado, y no son aptos para la detección de la neuralgia del trigémino clásica [80]. Estos cuestionarios no proporcionan información sobre la historia clínica del dolor; los exámenes sensoriales son sucintos o están ausentes (el diagnóstico de dolor neuropático probable o definitivo requiere de examen neurológico), además puede haber infra o sobrediagnóstico del dolor neuropático (que ocurre entre un 10-20% de la población general o en varias condiciones médicas).

A.2. Los **cuestionarios de evaluación** se han diseñado para cuantificar los síntomas neuropáticos. Similares a los cuestionarios de detección, los de evaluación se basan en descriptores sensoriales (como quemazón, opresión, punción, descargas eléctricas, hormigueo, entumecimiento o dolor provocado por roce) que se pueden agrupar en dimensiones o combinaciones de síntomas. Se han utilizado para crear perfiles fenotípicos de pacientes en diversas afecciones neuropáticas. En la práctica clínica, los cuestionarios de evaluación pueden ser utilizados para caracterizar la naturaleza de los síntomas reportados por pacientes con dolor neuropático, y pueden así facilitar el seguimiento de los resultados del tratamiento.

Entre estos cuestionarios de evaluación del dolor neuropático, han sido validados los siguientes:

La *Neuropathic Pain Scale (NPS)*, que incluye 10 elementos, de los que 8 evalúan la calidad del dolor neuropático y 2 evalúan las dimensiones del dolor (intensidad y malestar), medidos en una escala de uno a diez, siendo 1 la más baja y 10 la más alta. La NPS permite diferenciar entre el dolor neuropático y no neuropático y suele utilizarse para seguimiento o monitorización del dolor [94, 95]. Es la escala utilizada por la Red Alemana de Investigación del Dolor Neuropático (DFNS).

El *Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)* [96, 97] evalúa cuantitativamente las características del dolor neuropático y resulta de utilidad para monitorizar cambios en respuesta al tratamiento. Se trata de un cuestionario de 10 ítems basado en 8 cualidades del dolor neuropático, que se valoran de 0 (ausencia de dolor) a 10 (el dolor más intenso imaginable).

Para la evaluación del dolor neuropático o no neuropático, se han validado estos dos cuestionarios: el *Short-Form McGill Pain Questionnaire 2 (SF-MPQ-2)* [3], derivado del cuestionario (SF-MPQ), una herramienta muy utilizada y aplicable a cualquier tipo de dolor, y la *Pain Quality Assessment Scale* derivada de la *Neuropathic Pain Scale*.

La cuantificación mediante estos cuestionarios de evaluación es más precisa que la realizada mediante una medida global de intensidad del dolor. Sin embargo, estos instrumentos pueden pasar por alto descriptores potencialmente relevantes del dolor neuropático (por ejemplo, ni el entumecimiento ni el dolor provocado por el calor están incluidos en el NPSI) [80].

Además de estos dos tipos de cuestionarios señalados (de detección y de evaluación), existen otros entre los que podemos mencionar los siguientes:

Cuestionarios de fibras pequeñas [3], como el SFN-Symptom Inventory Questionnaire (SFN-SIQ), la *Survey of Autonomic Symptoms (SAS)*, el *Autonomic Symptom Profile*.

Cuestionarios y escalas para cuantificar la intensidad del dolor y de repercusión funcional y psicológica, que incluyen la *Visual Analogue Scale (VAS)* [98] o escalas de graduación numéricas (*Numerical Rating Scales, NRS*) como la de Likert de 11 puntos (desde 0=ausencia de dolor a 10=el dolor peor imaginable) [99]. Algunos autores agrupan los resultados en: ausencia de dolor si NRS=0; dolor leve si NRS: 1-3; dolor moderado si NRS: 4-6; y dolor severo si NRS: 7-10 [100]. También el *Brief Pain Inventory (BPI)* [101, 102].

Algunos cuestionarios específicos, como el *Utah Early Neuropathy Scale (UENS)*, se pueden utilizar **para detectar trastornos sensoriales leves** y pueden ayudar a diferenciar entre pacientes y sujetos controles [103, 104].

Para evaluar la **calidad de vida** se utiliza el *SF-36 Short-Form Health Survey* que va de 0 a 100. Dos scores resumen del SF-36 son el score del componente físico y el score del componente mental. Para estudiar la calidad de vida con escala validada específica de neuropatía, se pueden usar el **NeuroQol** y el *Norfolk Quality of Life Scale*.

Varios cuestionarios permiten establecer el **diagnóstico y la severidad de la neuropatía**. Estos cuestionarios puntúan signos y síntomas de la enfermedad. Entre ellos el *Neuropathy Disability Score (NDS)*, el *Neuropathy Symptoms Score (NSS)* y el *Memphis Neuropathy Instrument*. Entre las ventajas de los cuestionarios se señala su reproducibilidad, la rapidez en su aplicación y que presentan una buena Se para utilizarse como métodos de cribado.

En ocasiones también se emplean otros cuestionarios para valorar **comorbilidades** como ansiedad y depresión (**HAD**, escala hospitalaria de ansiedad y depresión) y para estudiar el sueño (*Medical Outcomes Study*).

B. Dispositivos o pruebas diagnósticas

En general, para evaluar la afectación de las fibras nerviosas se pueden utilizar **métodos objetivos y subjetivos** [105]. Entre los métodos **objetivos** se incluye el estudio de la velocidad de conducción para fibras gruesas mielinizadas (fibras α y β), los potenciales evocados tipo láser o CHEPPs (fibras δ) y el test del sudor, la respuesta simpática, el reflejo axonal y el reflejo venoarteriolar (fibras C). Entre los **subjetivos o psicofísicos** se incluyen los métodos para estudiar los umbrales de vibración y táctil (fibras α y β), los umbrales de frío (fibras δ), los umbrales de calor (fibras C) y los umbrales de dolor (fibras C y δ).

Para el estudio de NFP, es posible diferenciar dos grandes grupos de **pruebas diagnósticas** disponibles:

B.1. Un conjunto de pruebas neurofisiológicas para **evaluar la función somatosensorial**, entre las que se incluirían los tests cuantitativos sensoriales (QST, *quantitative sensory testing*), incluyendo los tests cuantitativos sensoriales térmicos (*quantitative thermal testing o temperature threshold testing*, QTT o TQST); los potenciales evocados por láser (*laser evoked potentials*, LEPs); los potenciales evocados por contacto al calor (*contact heat evoked potentials*, CHEPs); los potenciales evocados eléctricamente relacionados con el dolor (*pain-related electrically evoked potentials*, PREPs); la microscopía confocal corneal (*corneal confocal microscopy*, CCM) y la microneurografía.

Estas técnicas principalmente detectan la pérdida de función, es decir, los signos negativos, y sólo los QTT y la microneurografía pueden evaluar signos positivos sensoriales de forma cuantitativa [40].

Los LEPs evalúan la función de las fibras A- δ y posiblemente, también, de las fibras C. Se trata de una prueba no invasiva, reproducible y para la que se han descrito valores de Se del 65-80% y Sp del 87% para diagnosticar NFP [40, 106, 107].

La CCM se puede utilizar para evaluar el plexo nervioso sub-basal corneal con fibras A δ y C [108]. [109, 110]. Parece que el daño en estas fibras nerviosas precede a la pérdida de fibras nerviosas intraepidérmicas que se observaría en una biopsia cutánea en pacientes con NFP. Se trata de un método rápido, no invasivo, que no requiere preparación, con una alta reproducibilidad y que puede repetirse a lo largo del tiempo como prueba de seguimiento para valorar la evolución de la enfermedad [111, 112]. Esta técnica permite estudiar varios parámetros morfométricos para cuantificar los nociceptores corneales y sus cambios en el tiempo. Los principales parámetros que se pueden determinar mediante la CCM son los siguientes:

- Densidad de las fibras nerviosas corneales (CNFD, *corneal nerve fiber density*) definida como el número total de fibras nerviosas por mm² (N^o/mm²).
- Longitud de las fibras nerviosas corneales (CNFL, *corneal nerve fiber length*) definida como la longitud total de las fibras y ramas nerviosas (mm/mm²) en el área de la córnea.
- Densidad de las ramas nerviosas corneales (CNBD, *corneal nerve branch density*) definida como el número total de ramas nerviosas corneales por mm² (N^o/mm²).

- Tortuosidad de las fibras nerviosas corneales (CNFT, *corneal nerve fiber tortuosity*).
- IWL (*inferior whorl length*): longitud total de las fibras nerviosas por mm² (mm/mm²) en el IW.
- Media de la longitud de las fibras (ANFL=CNFL+IWL/2).
- Densidad del total de ramas nerviosas corneales, el grosor medio ponderado de las fibras nerviosas corneales medido como el grosor medio perpendicular al curso de la fibra nerviosa (µm).

La microneurografía se basa en el registro de potenciales de acción en nervios periféricos mediante la inserción de microelectrodos en las fibras pequeñas. Esta técnica aporta información de forma específica del sistema nervioso periférico (SNP), ayuda a identificar el tipo de fibra sensorial afectada y la severidad de las lesiones. Debe ser realizada por personal experto y no suele estar accesible en la práctica clínica [113, 114].

La biopsia cutánea de nervios intraepidérmicos es un procedimiento mínimamente invasivo que permite cuantificar la densidad de las fibras nerviosas intraepidérmicas (IENFD), los haces de nervios dérmicos y la inervación de órganos autonómicos mediante el análisis de la expresión de receptores relacionados con el dolor y la expresión de proteínas de mielina.

Se han publicado diferentes guías sobre el uso de la biopsia cutánea para el estudio de neuropatías periféricas, recogiendo aspectos técnicos, valores normativos y correlaciones con otras pruebas, como la guía de la EFNS y de la *Peripheral Nerve Society* [115-117].

La toma de biopsia cutánea de 3 mm por punción se realiza de forma ambulatoria tras anestesia local con lidocaína al 1%, con una jeringa desechable y bajo condiciones estériles. La biopsia se realiza, generalmente, de la región distal de la pierna (10 cm por encima del maléolo lateral, dentro del territorio del nervio sural). Otras biopsias pueden tomarse del dorso del pie, de la región proximal del muslo (unos 20 cm por debajo de la cresta ilíaca) o en la región distal del muslo (unos 10 cm por encima de la rodilla). La muestra es inmediatamente fijada con paraformaldehído al 4%; después es criopreservada en sucrosa durante 18 h y cortada en criosecciones de 40-50 µm. Se eligen al azar tres secciones de cada biopsia para analizarlas a través de técnicas de inmunofluorescencia e inmunohistoquímica, con anticuerpos policlonales contra el producto génico proteico 9.5 citoplasmático (*anti-protein-gene-product 9.5*,

antiPGP 9.5) (Biogenesis Ltd, Poole, UK; 1:1000) que sirve de marcador pan-axonal (identifica fibras en color rojo) y con la proteína básica de mielina como marcador de mielina (identifica las fibras en color verde), utilizando el protocolo de flotación libre para microscopio de campo brillante [115]. La densidad lineal de IENF (IENF/mm) es el número total de fibras nerviosas por milímetro de epidermis (N°/mm). El valor de corte para dicha densidad lineal es de 7,63 IEFND/mm. Una disminución de la IENFD apoyaría el diagnóstico de NFP. Algunos autores [118] han establecido valores normales de corte ajustados por edad y sexo y para inmunofluorescencia indirecta. También se han desarrollado para microscopía de campo brillante [119]. Según esta guía, un valor de IENFD por debajo del percentil 5 del normal se considera patológico con una Se del 90-95% y una Sp del 70-83%.

En esta misma guía se concluye que la IENFD es una prueba válida, fiable y eficiente para confirmar el diagnóstico clínico de NFP con un nivel A de recomendación, de acuerdo a la revisión de la literatura comprendida entre 2005 y 2009. Además, se ha demostrado un alto nivel de acuerdo intra e interobservador en la evaluación de la IENFD [120]. Una reducción de IENFD puede estar asociada al riesgo de desarrollar dolor neuropático (nivel B de recomendación) y las biopsias cutáneas seriadas pueden ser útiles para predecir la progresión de la neuropatía (nivel C de recomendación). Además, se trata de una prueba de gran seguridad, sin efectos adversos severos y con menos de un 0,2% de efectos adversos leves [115].

También la biopsia podría utilizarse para evaluar respuesta al tratamiento, pues se ha observado una mejora en la IENFD en determinados pacientes que han recibido tratamiento causal como sustitución hormonal en hipotiroidismo o tratamiento metabólico en pacientes prediabéticos.

B.2. Un grupo destinado a **valorar la función autonómica** que, a su vez, incluyen dos tipos de estudios:

B.2.1. Tests para el estudio de reflejos autonómicos cardiovasculares (CARTs o ACVT, *autonomic cardiovascular testing*).

- a) Tests para estudio de la función cardio-vagal (parasimpática): estudian la *variación de la frecuencia cardiaca* con la respiración profunda (coeficiente de variación, *heart rate variability to deep breathing*, HRV-DB), la maniobra de Valsalva (coeficiente de Valsalva, *Valsalva ratio*) y el ortostatismo (coeficiente de Ewing).
- b) Test para estudio de la función simpática o adrenérgica: estudia la *variación de la presión arterial* al ortostatismo y con el test de mesa basculante (*tilt table test*) y a la maniobra de Valsalva. Se considera

que la variación de la presión arterial al ortostatismo es patológica si se produce un descenso de la presión arterial diastólica >10 mmHg o reducción de la presión arterial media >20 mmHg o de la sistólica >30 mmHg en los primeros 3 minutos de ortostatismo. Se considera que hay daño adrenérgico durante la maniobra de Valsalva, si se produce reducción de la presión arterial media >25 mm Hg en la fase II temprana, o reducción o ausencia de la fase II tardía o reducción <50% de la basal.

B.2.2. Tests que valoran la función sudomotora. como el test cuantitativo de reflejo axonal sudomotor (QSART) y el test de sudor termorregulatorio. Requieren de un laboratorio de neurofisiología pues no se pueden realizar a pie de cama. También, los estudios de conductancia cutánea electroquímica (ESC, *electrochemical skin conductance*). Dado que las glándulas sudoríparas están inervadas por fibras C no mielinizadas de las neuronas simpáticas posganglionares, la respuesta cutánea simpática permite evaluar la función de los nervios simpáticos y se puede considerar como un test de función autonómica.

QSART permite la evaluación cuantitativa de la función sudomotora (fibras posganglionares amielínicas simpático-colinérgicas). Se realiza este estudio mediante Q-sweat (WR Medical, Minnesota, USA), que mide el volumen de sudor mediante un sudorímetro, tras la estimulación cutánea por iontoforesis de fibras nerviosas amielínicas sudomotoras posganglionares. Se realizan determinaciones en 4 zonas: antebrazo, pierna proximal, pierna distal y pie. Se considera patológico si el resultado es positivo en uno de los 4 sitios, siempre que también se presenten síntomas en esa misma zona. QSART tendría una alta Se de 75-90% [121, 122], similar a la biopsia cutánea, pero pocos hospitales disponen de esta prueba para uso clínico, además del inconveniente de que los pacientes deben suspender la mediación antes de someterse a esta prueba [36].

El test de sudor termorregulatorio se realiza con el paciente en decúbito supino, en una habitación con una temperatura y humedad controladas. Se incrementa la temperatura de la habitación y se genera un mapa topográfico con el patrón de sudoración del paciente [123].

Para los ESC se utiliza el dispositivo Sudoscan[®], que evalúa la funcionalidad de las glándulas sudoríparas por reacción electroquímica con iones cloro presentes en el sudor. Se colocan las palmas y plantas del paciente sobre unos electrodos metálicos y se aplica una corriente eléctrica de bajo voltaje [2]. Es una tecnología rápida (unos 3-5 minutos), fácil de realizar en un entorno clínico y no invasiva, que permite cuantificar el grado de neuropatía de forma objetiva mediante la evaluación de la conductancia de cloruro en la piel de palmas y plantas. Se ha informado de una Se del 78% y una Sp del 92% en pacientes diabéticos [124].

B.3. La **evaluación neurofisiológica** se recomienda para la mayoría de pacientes con polineuropatía, especialmente si no está establecida la causa de la enfermedad [20]. Mediante los estudios de conducción nerviosa (NCS) y el electromiograma (EMG) es posible categorizar la polineuropatía como axonal primaria o desmielinizante; motora, sensorial o ambas; adquirida o hereditaria [125].

Los NCS miden los siguientes parámetros:

- a) Para los nervios motores mediano, ulnar o cubital, peroneal y/o tibial: amplitud del potencial motor evocado del nervio motor, velocidad de conducción del nervio motor, latencia motora distal y latencia de ondas F;
- b) Para los nervios sensitivos mediano, ulnar, radial, cutáneo-femoral lateral y/o sural: amplitud del potencial evocado del nervio sensitivo y velocidad de conducción del nervio sensorial.

El EMG se realiza para los músculos del pie: en músculo abductor del dedo gordo (o del hallux) y músculo extensor corto de los dedos (o músculo pedio).

Cuando la polineuropatía es sólo de fibra pequeña ambas pruebas, NSC y EMG, son normales, puesto que estas dos pruebas sólo evalúan la función motora y sensitiva, pero de fibras gruesas. En caso de afectación de fibra gruesa, en el examen físico es habitual encontrar debilidad muscular, pérdida de la propiocepción, disminución de la sensibilidad vibratoria y disminución o pérdida del reflejo rotuliano (reflejo tendinoso profundo).

1.2. Tecnología en evaluación

Los QST se refieren a un conjunto de pruebas que permiten evaluar y cuantificar la función del sistema nervioso somatosensorial basándose en la respuesta a estímulos sensoriales controlados: mecánicos, térmicos o eléctricos. Se trata de un método de diagnóstico psicofísico automático que estudia de forma indirecta la función sensorial de ambos tipos de fibras, finas y gruesas, incluyendo las correspondientes vías del sistema nervioso central (SNC), que permite valorar tanto la pérdida como la ganancia de función, aunque sin evaluar aspectos morfológicos o topográficos [9, 126, 127].

Se basan en la aplicación de un estímulo controlado seguido de la recogida de la respuesta del paciente al mismo. El paciente comunicará el momento en el que experimente o no la sensación esperada: o verbalmente, apretando un botón, o moviendo una palanca. Se puede medir tanto la detección/percepción del estímulo como los umbrales sensitivos a dichos estímulos y la tolerancia al dolor, de modo que el QST permite estudiar la sensibilidad y cuantificar las alteraciones sensoriales del paciente en términos de unidades físicas de los estímulos aplicados.

El QST permite estudiar las propiedades o atributos del estímulo (modalidad, intensidad, localización, cualidad y duración), además de analizar la calidad de las sensaciones evocadas y de cuantificar su intensidad [48]. Los estímulos que utiliza el QST son térmicos (tanto frío como calor), táctiles, de presión, vibración y dolor, y se utilizan para evaluar las diferentes modalidades sensoriales, que corresponden a diferentes tipos de receptores, fibras nerviosas y estructuras del SNC. Dependiendo del tipo de estímulo, se podrá evaluar la disfunción de fibras pequeñas o gruesas o ambas. El QST permite evaluar cada modalidad sensorial de forma separada, lo que facilita el estudio selectivo de los diferentes tipos de fibras sensoriales periféricas [48].

Son varias las **indicaciones clínicas de los QST**. Los QST evalúan la función de fibras nerviosas sensoriales aferentes finas y gruesas [40, 90]. Permiten estudiar las alteraciones de las fibras pequeñas aferentes nociceptivas en pacientes con dolor agudo o crónico, tanto localizado (bien neuropático, osteomuscular o de cefaleas) como generalizado (por ejemplo, el dolor en la fibromialgia o en la poliartritis) y detectar precozmente neuropatías periféricas en las que otros exámenes de rutina tienen resultados normales. No obstante, los QST dependen no sólo del estado de las fibras nerviosas periféricas sino también del resto de la vía somatosensorial, desde la raíz de los ganglios dorsales, la médula espinal, el tálamo y la corteza cerebral somatosensorial [128].

Por otro lado, los QST permiten determinar la evolución subjetiva y cambiante del dolor a lo largo del tiempo y evaluar la respuesta en el tiempo a los tratamientos de forma más objetiva. Actualmente existe un gran interés por el uso de los QST en enfermedades que antes no tenían tratamiento como es el caso de la enfermedad de Fabry, cuyo principal síntoma es el dolor neuropático, en la que estos tests pueden contribuir a valorar la evolución al tratamiento enzimático [129].

Los QST permiten analizar el perfil somatosensorial de un paciente con dolor neuropático, incluyendo signos tanto de pérdida como de incremento de función. La posibilidad de clasificar al paciente según este perfil puede contribuir a la selección de un tratamiento individualizado más específico y a la mejora del diseño de los ensayos clínicos sobre dolor neuropático con los que valorar la eficacia de nuevos fármacos o tratamientos [9, 65, 66, 130, 131]. Por último, pueden ser de gran valor en la elaboración de informes de utilidad médico-legal en pacientes con dolor crónico primario.

Además, los QST pueden contribuir a mejorar el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de dolor complejo, por ejemplo, estudiar la sensibilización central al dolor, que es el fenómeno responsable de la cronificación y agravamiento de muchos procesos dolorosos, especialmente del dolor crónico posquirúrgico [9, 66, 130].

1.2.1. Tests incluidos en los QST

Los QST incluyen una amplia batería de tests:

1) QST térmico o QTT o termotest: se trata de una herramienta validada para evaluar de forma cuantitativa la sensibilidad térmica y el dolor generados por la estimulación térmica.

Con esta prueba se pueden estudiar los umbrales de detección o percepción de frío (*cold detection threshold*, CDT) y de calor (*warm detection threshold*, WDT), los umbrales de dolor por calor (*heat pain threshold*, HPT) y de dolor por frío (*cold pain threshold*, CPT), siendo estos últimos más complejos y costosos. También permite estudiar la variación térmica sensorial (TSL, *thermal sensory limen*), que se refiere a la función termodiscriminativa alternando estímulos de calor y frío en el termodo, además de registrar las sensaciones paradójicas de calor (*paradoxical heat sensation*, PHS) que se produzcan durante el proceso de alternar estímulos calientes y fríos (nota calor cuando la temperatura era fría).

Así, será posible valorar tanto la hipoestesia térmica (incremento en los umbrales de percepción de la temperatura) como la hiperalgesia térmica (disminución de los umbrales de dolor CPT y HPT) [132].

El termotest consta de sondas o termodos de diferentes tamaños, que se colocan en la piel y que consisten en una placa metálica fina de gran conductividad, a la que se aplicará un incremento o decremento de temperatura, de forma controlada [133]. El funcionamiento de estos dispositivos se basa en el efecto termoeléctrico de Peltier, por el que una diferencia de voltaje eléctrico en una superficie conductora puede transformarse en una diferencia de temperatura, y al revés [134]. Se puede hacer la medición de forma uni o bilateral y realizarla en cara, pies (región dorsolateral), piernas, manos (eminencia tenar) y brazos.

Los dispositivos generan un estímulo específico térmico, que se aplica sobre la piel del paciente, y después se registra la respuesta de éste. Una vez obtenidos estos valores en cada paciente, estos resultados se comparan con los valores normativos ajustados por edad y sexo [135]. La presencia de desviaciones en los valores medidos en comparación a los normativos podría indicar la existencia de neuropatía periférica. Es importante evaluar ambos umbrales puesto que las fibras que transmiten estos estímulos son diferentes y las enfermedades afectan de manera diferente a estos umbrales. En algunos pacientes con NFP dolorosa es posible que no se observen alteraciones en los umbrales de temperatura y estos casos son, probablemente, debidos a que sólo están afectadas las fibras amielínicas implicadas en el dolor [136].

En muchos centros, estos dispositivos se encuentran limitados a entornos de laboratorios o investigación por los requerimientos de equipación y experiencia de los profesionales que los apliquen.

2) QST vibratorio o vibrámetros: mide el umbral de detección a la vibración (*vibration detection threshold*, VDT). Permite la identificación en la piel de un estímulo mecánico vibratorio a una frecuencia y amplitud determinadas y repetidas veces.

Evalúa el daño de fibras nerviosas mielínicas gruesas A β . El VDT se calcula como la media aritmética de tres series de estímulos de intensidad descendente. El déficit en estas fibras nerviosas se presentará como una hipoestesia vibratoria (aumento de los VDT).

Se suele utilizar un diapason calibrado a 64 o 128 Hz. CASE IV (WR Medical Electronics) y NerveCheck (Phi Med Europe, Barcelona, España) miden el VDT y percepción térmica. Otros dispositivos que sólo estudian la percepción de la vibración son el Neurothesiometer VSA 3000 (Medoc), Vibrameter (Somedic), Vibraton II (Physitemp) y Sensitometer.

No suelen utilizarse en la práctica clínica para el estudio del dolor, pero sí en pacientes con diabetes porque se ha encontrado que el aumento en el VDT se asocia a un importante aumento de las complicaciones relacionadas con la aparición de úlceras y amputaciones [137].

3) Pincel calibrado (SENSELab Brush-0,5[®], Somedic SenseLab AB, Sösdala, Suecia) ejerce una presión determinada (200-400 mN) cuando se aplica sobre la piel. También con algodón hidrófilo (*cotton wool*) con una presión de unos 3 mN y bastoncillos de algodón o hisopos (Q-tip) con una presión en torno a 100 mN.

Estudia la alodinia mecánica dinámica (*dynamic mechanical allodynia*, DMA): sensibilidad al dolor mediado por fibras A β al tacto ligero. Es una medida de sensibilización central.

4) Dispositivos para el test *pinprick* (test del pinchazo): incluyen dispositivos calibrados para producir diferentes estímulos punzantes aplicando una fuerza concreta (que puede oscilar entre 8 y 512 mN). Sirven para medir la sensibilidad al dolor mecánico (*mechanical pain sensitivity*, MPS), el umbral de dolor mecánico (*mechanical pain threshold*, MPT) a estímulos *pinprick* afilados y romos, y la sumación temporal por dolor al estímulo *pinprick* repetido (*wind-up ratio*, WUR).

MPS estudia la sensibilidad mediada por fibras A δ a estímulos afilados; mide la sensibilización central.

MPT estudia la hiper o hipoalgesia mediada por las fibras A δ . Se expresa como la media geométrica de 5 series de estímulos de intensidad ascendente y descendente.

La sumación temporal evalúa la capacidad del sistema sensorial doloroso de incrementar su respuesta a un estímulo repetido (respuesta tipo *wind-up*), es decir, que aumenta la percepción de dolor progresivamente cuando se aplica un estímulo doloroso repetido. El WUR se calcula dividiendo el valor de la intensidad del dolor observada en la aplicación del último de los estímulos sobre el valor medio de la escala verbal numérica obtenido de la aplicación del MPT basal. Este fenómeno está relacionado con la sensibilización central al dolor. El estímulo *pinprick* se aplica sobre la cara con una presión de 128 mN y de 256 mN en el cuerpo.

5) Filamentos calibrados de von Frey para la aplicación del test de monofilamentos de Semmes-Weinstein: se aplican perpendicularmente a la superficie cutánea proporcionando una presión superficial (que puede oscilar

entre 0,25 y 512 mN). Mide el umbral de detección mecánico al tacto (MDT). Estudia la función de fibras A β . Se expresa como la media geométrica de 5 series de estímulos de intensidad ascendente y descendente.

6) Algómetros de presión calibrado: miden la sensibilidad al dolor profundo provocado por la presión (*pressure pain threshold*, PPT), mediado por fibras A δ y C. Se utiliza un algómetro manual (FDN200, Wagner Instruments, Greenwich, USA) con un área de contacto de 1 cm² colocado en la eminencia tenar, o un algómetro digital (Somedic).

La algometría de presión puede medir, de forma relativamente sencilla, la modulación condicionada del dolor. Esta prueba permite evaluar la capacidad de modular el dolor local frente a un estímulo doloroso aplicado a distancia (con esto se explora la vía inhibitoria descendente de la nocicepción). Se mide con un algómetro de presión, aplicando una presión de intensidad creciente (0,5 kg (50 kPa)/s). El paciente indicará el momento en que comience a notar que la sensación de presión cambia a dolor quemante o punzante y se registrará el valor del algómetro. Este test se repite 3 veces separadas 10 s y se registra el valor medio. Como estímulo condicionante se utiliza el dolor al frío (*noxious cold*), estando la mano izda del paciente hasta la muñeca inmersa en agua con hielo durante 180 s o hasta que el paciente pueda tolerarlo, con un mínimo de 45 s. Se valora el dolor en una escala de 0 a 100 cada 15 s. Después, el paciente saca la mano izquierda y sumerge la derecha, y se repite el mismo proceso. El efecto de la modulación condicionada del dolor se calcula como la diferencia (estímulo pos-condicionante menos el pre) en los umbrales de dolor a la presión. Un valor positivo indica una modulación eficiente.

Dentro de los QST, las **pruebas dinámicas** son la sumación temporal y la modulación condicionada del dolor.

Por lo tanto, los QST utilizan diversos tipos de estímulos térmicos, nociceptivos térmicos y nociceptivos mecánicos, vibratorios, mecánico estático/presión (filamentos de von Frey, algómetro de presión), tacto ligero, mecánico dinámico (cepillos calibrados) [137]. Los estímulos térmicos suelen administrarse mediante programas informáticos mientras que los demás tipos de estímulos suelen aplicarse de forma manual.

En resumen, a partir de los 13 parámetros medidos con QST es posible medir las siguientes funciones, que también se recogen en la tabla 3, relacionados con los principales signos clínicos y las fibras afectadas.

1) funciones sensoriales de las fibras A δ y C, evaluadas mediante los parámetros CDT, WDT, TSL y PHS.

2) funciones nociceptivas de las fibras A δ y C, a partir de los parámetros CPT, HPT, PPT, MPT, MPS y WUR.

3) funciones táctil y vibratoria de las fibras gruesas A β , representadas por MDT, DMA y VDT.

Tabla 3. Signos, fibras afectadas y método QST.

Signo o síntoma	Definición	Fibras afectadas	Parámetros QST	Técnica aplicada
Hipoestesia mecánica	Disminución de la percepción de estímulos mecánicos no dolorosos.	Fibras A β	Aumento del MDT.	Filamentos de von Frey, pincel, algodón.
Hipoestesia vibratoria o hipopalestesia	Disminución de la percepción vibratoria.	Fibras A β	Aumento del VDT, WDT, TSL.	Diapasón calibrado.
Hipoestesia térmica	Disminución de la percepción térmica.	Fibras A δ y C	Aumento del CDT y WDT.	Termotest.
Hiperalgia mecánica	Aumento de función en casos de DMA, disminución de los MPT o PPT. Aumento de la MPS.	Fibras A β Fibras A δ	DMA	<i>Pinprick</i> Estímulos afilados y romos. Estímulos afilados.
Hipoalgia mecánica	Disminución de la sensación a estímulos dolorosos afilados. Y a estímulos romos.	Fibras A δ y C	Aumento del MPT y MPS. Aumento del PPT.	Alfiler, aguja. Presión ligera manual.
Hiperalgia térmica	Disminución de umbrales de dolor.	Fibras A δ y C	Disminución del CPT y HPT.	Termotest.
Hipoalgia térmica	Disminución de la sensación a estímulos dolorosos térmicos.	Fibras A δ y C	Aumento del CPT y HPT.	Termotest.

Adaptada de Gierthmühlen y Baron [138].

DMA: alodinia mecánica dinámica. VDT: umbral de detección de vibración. CDT: umbral de detección de frío. CPT: umbral de dolor al frío. WDT: umbral de detección de calor. HPT: umbral de dolor al calor. PPT: umbral de percepción de presión. TSL: *thermal sensory limen*.

Es fundamental que todas las pruebas **se realicen siguiendo instrucciones estandarizadas**, aplicando de forma específica los estímulos con una intensidad, duración, intervalos entre estímulos y un orden de las pruebas, para que el

resultado se pueda considerar válido. Los QST se deben realizar en el sitio que presente mayor dolor dentro del área afectada y en esa misma área contralateral (área control), y en los casos de polineuropatías y otros trastornos simétricos de dolor neuropático los QST se aplicarán en el área clínicamente más afectada y como área control se puede elegir la barbilla. Se debe comenzar evaluando la percepción térmica, antes de la mecánica.

Siguiendo las recomendaciones de la DFNS [135], para comparar los datos del QST de un paciente con los datos normativos, independientemente de las diferentes unidades de medida empleadas entre los parámetros QST, los datos del paciente se deben modificar realizando una **z-transformación** de cada uno de los parámetros, ajustando por edad, sexo y sitio de estudio, exceptuando los parámetros DMA y PHS. El proceso de z-transformación permite normalizar los valores a una media=0 y una SD=1.

$$Z\text{-score} = (\text{valor del paciente} - \text{valor medio de los controles}) / \text{SD controles}.$$

Los valores z así calculados siguen una distribución normal y se presentan como media y desviación estándar. El valor de z-score igual a 0 correspondería con el valor de un sujeto control sano, mientras que si es >0 (z-score positivo) indicaría ganancia de función, es decir, que el paciente es más sensible al estímulo estudiado que los controles (hiperestesia, hiperalgesia, alodinia o hiperpatía) y si es <0 (z-score negativo) indicaría pérdida de función, es decir, una menor sensibilidad del paciente al estímulo estudiado (hipoestesia, hipoalgesia) [65, 67]. Se espera que el 95% de los sujetos sanos presente valores incluidos en el rango $0 \pm 1,96$, por lo que valores fuera de este intervalo se consideran patológicos: si el valor-z está por encima de $+1,96$ SD (ganancia de función) o por debajo de $-1,96$ SD (pérdida de función) indicaría una disfunción sensorial de relevancia clínica [135].

Un aumento en el umbral (CDT, WDT, TSL, HPT, CPT, MDT, MPT, VDT y PPT) conducirían a unos z-scores negativos, mientras que un incremento en MPS y WUR resultan en z-scores positivos.

Como en los sujetos sanos no se dan PHS ni DMA, la z-transformación no es posible por lo que se consideran sus valores crudos originales, no transformados y se comparan con el t test para datos no pareados frente al valor esperado de 0. El rango para DMA oscila de 0 a 100, que en ocasiones se aplicaría una transformación logarítmica para obtener una variable de valores 0/2/3: la ausencia de DMA se codifica como 0; si el dolor medio está por debajo de 1, se codifica como +2; y si el dolor medio está entre 1 y 100, se codifica como +3. Para PHS también se consideran los valores medios se comparan con

los de los controles, con el t test para datos no pareados. Los valores medios de PHS de 0 a 3 (un PHS hasta 1 en respuesta a 3 estímulos fríos podría ser normal dependiendo de la edad del paciente) o transformando la variable en binaria con valores 0 si ausencia y +2 si presencia [67].

Cuando se finaliza el QST, todos los datos se incorporan a un software que genera, de forma automática, unos resultados resumen tras comparar los datos del área de estudio con el área control y con datos normativos, convirtiendo los resultados en valores z.

1.2.2. Métodos QTT

En relación a los QTT, existen **dos métodos de aplicación del estímulo**: método de niveles y método de límites. La combinación de ambos reduciría el número de falsos positivos.

Método de niveles (MLE): se administran varias series de estímulos estáticos o constantes predefinidos, de diferente magnitud. Se administran estímulos de diferentes intensidades de forma aleatoria y se pregunta al sujeto si detecta o no dicho estímulo. Se puede aplicar siguiendo diferentes modos: el algoritmo de pasos 4-2-1, el método *temporal forced-choice*, el *spatial forced-choice* y el *staircase method*, siendo este último el recomendado por la DFNS. Se mide el umbral promedio. Este método tiene la ventaja de que no depende del tiempo de reacción del paciente y, por tanto, no está sesgado por su capacidad motora ni cognitiva. El paciente presiona un botón que representa el “sí” u otro botón que representa el “no” dependiendo de si siente o no el estímulo aplicado. Si responde sí, se reduce la temperatura; si responde no, se aumenta. Se repite hasta que se identifica el umbral. Mediante este método sólo se puede valorar el umbral de temperatura, pero no el de dolor a la temperatura. Este método puede ser más fiable, pero supone más tiempo.

Método de límites (MLI): se aplica un estímulo térmico dinámico, continuo, de intensidad creciente o decreciente, generalmente a una velocidad lenta, de 1°C/s (siguiendo el protocolo de la DFNS [65, 135]) hasta que el paciente lo percibe; después, el estímulo se reduce a la temperatura basal de 32°C. Al paciente se le pide que presione un botón cuando note el cambio de temperatura, y una segunda vez, cuando esa temperatura comience a provocarle dolor. Esos valores se registran electrónicamente. Esto se repite un total de tres a cinco veces para el frío y para el calor, y el valor medio se registra como valor final (umbrales de frío y de calor, y umbral de dolor al calor). También se recoge la variabilidad en las respuestas para estudiar la fiabilidad del test.

Este método es más rápido de realizar que el MLE, pero tiene el inconveniente de estar sesgado metodológicamente puesto que depende del tiempo de reacción del paciente, es decir, que el tiempo que tarda el paciente en reaccionar o informar es un tiempo durante el cual la intensidad del estímulo continúa creciendo. Por tanto, se sobreestima el valor del umbral correspondiente al cambio de temperatura y sus resultados son altamente dependientes de las capacidades motoras y de la atención o capacidades cognitivas del paciente. Este método permite determinar los umbrales de dolor al frío y calor.

1.2.3. Modelos QTT

El termotest dispone de marcado CE, con autorización para ser comercializado en España donde es una prestación pública actual en el Sistema Nacional de Salud (SNS), que se encuadra en el Anexo III. Cartera de servicios comunes de atención especializada. Apartados 5.1.6. Enfermedades del sistema nervioso y de los órganos de los sentidos y 5.2.6 Neurofisiología (Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización, BOE-A-2006-16212).

Se dispone de varios **modelos QST térmicos o termotest autorizados y comercializados** en diferentes países, entre los que destacan los siguientes:

- **Thermotest** (Somedic AB, Hörby, Suecia; <https://somedic.com/>). Dispone de un elemento Peltier de 2,5 x 5,0 cm² controlado por ordenador. En total se realizan 9 sesiones, incluyendo una de entrenamiento, con 10 estímulos de frío y calor con intervalos entre estímulos aleatorios que oscilan entre 3-5 segundos. Se le pide al paciente que presione en cuanto tenga la sensación de cambio de temperatura. La temperatura de inicio son 32°C y las mínima y máxima son 10°C y 50°C, respectivamente. La velocidad de cambio es de 1°C/s durante el test y de 3°C/s durante la vuelta a la temperatura basal. El umbral de frío y calor para cada sitio estudiado se define como la media de los umbrales registrados en cada secuencia de frío y calor, respectivamente, que se expresan como la diferencia en valor absoluto en °C desde la temperatura basal.

- **CASE IV QUANTITATIVE SENSORY TESTING LAB** (WR Medical Electronics Co, Maplewood, MN, USA; <https://wrmed.com/>). Este equipo utiliza dos estimuladores (térmico y vibratorio) para determinar los umbrales sensoriales. La respuesta del paciente se comparará con los datos de referencia disponibles en el software de WR TestWorks. Permite aplicar 25 niveles de estímulos. Se pueden determinar umbrales de frío y calor, el umbral de dolor al calor y el umbral de vibración.

- **Medoc Q-sense®** (Medoc Ltd, Ramat Yishay, Israel; <https://www.medoc-web.com/scientific-updates>) [139]. Utiliza el MLI. Se puede utilizar para detección de umbrales térmicos y de dolor por calor, aunque sólo puede bajar la temperatura hasta los 20°C por lo que el rango de temperatura para evaluar la percepción del frío y de dolor al frío es más limitado que con otros dispositivos.

- **Medoc TSA2 Air®** (Medoc Ltd, Ramat Yishay, Israel; <https://www.medoc-web.com/scientific-updates>): permite estudiar umbrales térmicos de frío y calor, y umbrales de dolor al frío y al calor. Pueden utilizarse ambos métodos, MLE y MLI.

- **TSA-II Neurosensory Analyser** (TSA-II-Sensory Thermal Analyzer TSA-2001, Medoc Ltd., Ramat Yishay, Israel; <https://www.medoc-web.com/scientific-updates>). Utiliza ambos métodos, MLI y MLE. Utiliza uno o dos termodos simultáneamente. El tamaño del termodo es de 16x16 mm. Su rango de temperatura va de 0°C a 50,5°C. Permite generar estímulos térmicos y vibratorios y recoger la respuesta al calor, frío, dolor por calor, dolor por frío y vibración. El uso de estímulos vibratorios permite un estudio opcional para evaluar la fibra nerviosa gruesa, con la *VSA probe*. Existen termodos con áreas de contacto de diferentes tamaños y tipos dependiendo del lugar de aplicación y del perfil de estimulación. Incluye la posibilidad de conectar el TSA-II a una resonancia magnética funcional (fMRI). La intensidad del estímulo se mide en una escala numérica de 11 puntos

- **NerveCheck®** (Phi Med Europe S.L., Barcelona, España; <https://phimedeuropa.com/>). Se centra en el estudio de alteraciones de fibras nerviosas sensitivas en la neuropatía diabética [140]. Detecta los CDT, WDT, HPT (no el umbral dolor al frío) y VDT. Tiene implementados ambos métodos, MLI y MLE. Según la propia casa comercial, el tiempo de realización y hasta obtener los resultados es de unos 12 minutos. Tiene un precio más asequible que otros dispositivos, además de la comodidad y facilidad de uso por ser portátil (tamaño de 9,5 cm x 6,1 cm x 23,6 cm; peso de 325 g).

- **Modular Sensory Analyzer Thermal Stimulator NG®** (MSA, Somedic SenseLab AB, Sösdala, Suecia; <http://somedic.com/en/>). Dispone de termodos de diferentes tamaños y una versión compatible con fMRI. Se trata del dispositivo más complejo por lo que su uso suele ser casi exclusivo del ámbito de la investigación. Permite bajar la temperatura hasta 0°C.

- **Roll-temp II®** (Somedic SenseLab AB, Sösdala, Suecia; <http://somedic.com/en/>). Permite un rápido screening de la disfunción de fibras finas en áreas corporales de gran tamaño.

- **Pathway ATS** (Advanced Thermal Stimulator) (Medoc Ltd, Ramat Yishay, Israel; <https://www.medoc-web.com/scientific-updates>) con el que es posible generar un estímulo de -10°C a 54°C lo que facilita el estudio de CPT y HPT. La placa de contacto mide 30x30 cm. Se modifica la temperatura a una velocidad de 1°C/s hasta que el paciente detecta el cambio de temperatura

- **Thermal Cutaneous Stimulator-TCS®** (QST.Lab, Strasbourg, Francia; <https://www.qst-lab.eu/>). También es compatible con fMRI.

En la práctica clínica, el diagnóstico de la NFP se hace de forma clínica, pero en muchas ocasiones queda en un diagnóstico de sospecha, utilizando en algunos pacientes otras técnicas como la biopsia cutánea o la CCM, que cada vez han adquirido mayor relevancia. La utilización del termotest para alcanzar un diagnóstico certero de NFP de forma no invasiva y prácticamente indolora, resultaría de gran interés tanto en patologías conocidas que asocian esta complicación como en otras nuevas, como podría ser el caso de pacientes que sufren secuelas neurológicas tras covid-19, o para identificar NFP idiopática en pacientes sin otras patologías de interés.

En este informe se quiere revisar la literatura científica para estudiar la efectividad diagnóstica del termotest. Disponer de un método efectivo y fiable favorecería el diagnóstico de la NFP.

Este informe se inició a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS.

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

El **objetivo principal** es estudiar la fiabilidad y la validez diagnóstica del termotest o QST para la detección y monitorización de la NFP. Para valorar su efectividad diagnóstica se compararán sus resultados con los de la biopsia y otras pruebas diagnósticas.

Como **objetivos secundarios**:

- Revisar las percepciones de los pacientes con NFP respecto a los métodos diagnósticos y la repercusión que esta patología tiene para los pacientes.
- Revisar datos publicados sobre los costes de los dispositivos, el potencial ahorro generado al evitar el uso de otras pruebas con mayor coste/ efectividad y al reducir el número de consultas médicas, el potencial ahorro derivado de menor absentismo laboral e incapacidad, y otros posibles datos relativos a costes informados en la literatura científica.

2.2. Alcance

Con este informe se intenta responder a la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es el papel diagnóstico del termotest en el estudio de la NFP? Se quiere estudiar la efectividad diagnóstica del termotest para identificar de forma precoz la disfunción de las fibras finas y si puede ser de utilidad para valorar la evolución de la enfermedad y su respuesta al tratamiento.

Se ha estudiado el termotest en las diferentes patologías que originan la NFP, como método diagnóstico y de seguimiento de la enfermedad, por su capacidad para valorar la evolución del dolor y la respuesta al tratamiento en el tiempo. Se han revisado aspectos relacionados con la seguridad de la prueba para el paciente. Para los profesionales que lo utilicen no existen riesgos.

Se han revisado las percepciones de los pacientes respecto a a las repercusiones físicas, psicológicas y sociales de la NFP como la presencia de dolor, la incapacidad que puede originar, la repercusión en la calidad de vida del paciente; y al uso de termotest/QST como método diagnóstico (dificultad en la comprensión, en la manifestación de los cambios en la temperatura y/o dolor,

etc.).

Se espera que el impacto organizativo sea bajo: la formación del personal que aplique e interprete el termotest no es compleja. La inclusión de la prueba en el algoritmo diagnóstico de estos pacientes no supone grandes cambios a nivel hospitalario ni en el proceso diagnóstico del paciente. Igualmente se espera que el impacto presupuestario no sea demasiado elevado, y aunque el precio de algunos dispositivos es alto, se han desarrollado otros más asequibles [140], a lo que se sumaría la reducción de costes por evitar la realización de otras pruebas innecesarias e ineficaces.

Este informe va dirigido a los profesionales sanitarios y especialmente a los gestores y/o decisores de políticas sanitarias, nacionales y de las diferentes Comunidades Autónomas. El objetivo final del mismo es aportar información sobre la efectividad diagnóstica y la utilidad clínica del termotest en la valoración de la patología de fibra pequeña con el fin de generar evidencia que contribuya a apoyar el proceso de toma de decisiones para la actualización de la cartera de servicios.

3. Metodología

3.1. Diseño del estudio

Se ha realizado una revisión sistemática de los estudios publicados sobre la fiabilidad inter o intraobservador y/o la efectividad diagnóstica del termotest/QST frente a la biopsia cutánea y otras pruebas diagnósticas para el estudio de la NFP. Para esta revisión sistemática se han realizado varias búsquedas entre los meses de junio a octubre de 2022, a las que se añadió una actualización en mayo de 2024.

En la elaboración de este informe se ha seguido el manual metodológico de EUnetHTA (*HTA Core Model v3.0 for the full assessment of Diagnostic Technologies, Medical and Surgical Interventions, Pharmaceuticals and Screening Technologies*) [141] [142].

3.2. Fuentes de información

Se consultaron las bases de datos bibliográficas PubMed (Medline) y EMBASE, la Cochrane Library, las bases de datos DARE, NHSEED y HTA del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) de la Universidad de York, TripDatabase, Web of Science, SCOPUS, la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y Google Scholar.

Se consultaron los sitios web de asociaciones y sociedades médicas relacionadas con la NFP. Además, se buscó información en los sitios web de las agencias de ETS (RedETS) y a través de INHATA (Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias), EUnetHTA, además de la AHRQ y NICE.

Además, se revisaron los listados de referencias de los artículos originales, revisiones y/o meta-análisis seleccionados.

3.3. Estrategias de búsqueda

Las sintaxis de las búsquedas se adaptaron a las diferentes bases de datos, utilizando vocabulario libre y controlado y los operadores pertinentes.

- **Términos MeSH de búsqueda en Medline:** small fiber neuropathy, chronic pain, hyperesthesia, pain threshold, pain measurement.

- **Términos libres:**

Relacionados con la patología: small fiber neuropathy, small fibre neuropathy, SFN, neuropatía de fibras pequeñas, neuropatía de fibras finas, NFP, dolor neuropático, neuropathic pain, peripheral neuropathy.

Relacionados con las pruebas diagnósticas: Quantitative sensory testing, QST, Thermoest, thermo-test devices, thermoest, thermal quantitative sensory testing, TQST, QTT, TTT, Temperature threshold testing, quantitative thermal sensory testing, cold and warm sensation detection, thermal perception threshold, thermal threshold, heat pain, cold pain, warm threshold, cold threshold, skin biopsy, sural nerve biopsy, cutaneous nerve biopsy, tests cuantitativos sensoriales, tests sensitivos cuantitativos, termotest, biopsia cutánea, CASE IV, Medoc™ Device, Q-Sense, NerveCheck, TSA-II-Neurosensory Analyser. Diagnostic accuracy, reliability, reproducibility, intraobserver, interobserver, test-retest, kappa, intra class correlation, ICC.

Relacionados con las perspectivas de pacientes: neuropathy, neuropathic pain, quantitative sensory testing, qualitative research.

Relacionados con los costes: Cost-effectiveness, cost-effectiveness analysis, QALY, costs, cost-utility, cost-benefit analysis, economic evaluation, coste-efectividad, coste-utilidad, evaluación económica.

- **Periodo de tiempo que abarca la búsqueda:** se decidió considerar los artículos publicados a partir de enero de 2010 y para la revisión centrada en las perspectivas de pacientes, a partir del 2015.

- **Idiomas:** inglés y español.

3.4. Proceso de selección de estudios

El proceso de selección de estudios primarios se realizó por pares, de forma independiente, entre las dos investigadoras. Se hizo un primer cribado de estudios a partir de la lectura del título y abstract de las referencias localizadas en la búsqueda para seleccionar los artículos potencialmente relevantes. Posteriormente, se hizo una revisión del artículo a texto completo, también de forma independiente por las dos autoras. Los desacuerdos surgidos se resolvieron por consenso entre las investigadoras.

3.5. Criterios de selección de estudios

Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión, establecidos *a priori*:

Los **criterios de inclusión** fueron los siguientes:

- **Tipos de estudio:** para estudiar la efectividad diagnóstica del termotest se seleccionaron artículos originales de estudios de evaluación de la validez diagnóstica o de fiabilidad del QST que incluyeran un número mínimo de 25 pacientes, publicados a partir de enero de 2010, en inglés o español. Se incluyeron estudios observacionales y ensayos clínicos publicados. También se analizaron las revisiones sistemáticas, meta-análisis, informes de evaluación de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica o documentos de consenso de Sociedades Científicas.

Para la revisión sobre los costes del dispositivo, los potenciales ahorros generados por su utilización para el sistema sanitario y el beneficio para el paciente, se seleccionaron estudios primarios o de revisiones sobre coste-efectividad o coste-beneficio.

Para la revisión de literatura centrada en las perspectivas de pacientes, se consideraron estudios cualitativos o metasíntesis cualitativas.

- **Participantes:** adultos con posible NFP, tanto idiopática como secundaria a otras patologías.

- **Prueba index:** termotest para el diagnóstico de NFP.

- **Comparadores:** otras pruebas para estudio de alteraciones somatosensoriales como otros QST, LEPs, CHEPs, PREPs, CCM, microneurografía y/o pruebas de función autonómica (QSART, sudoscan, CARTs), exploración clínica, cuestionarios y la biopsia cutánea (*gold standard* más aceptado).

- **Resultados** de fiabilidad (estadístico para estudiar fiabilidad y medida de precisión), de rendimiento diagnóstico (índices de validez diagnóstica) del termotest frente a la biopsia u otros tests para identificar la NFP. Resultados de seguridad: posibles eventos adversos asociados a las pruebas diagnósticas y biopsia. Utilidad clínica del termotest para determinar la evolución de la enfermedad y para valorar la respuesta al tratamiento. Percepciones de los pacientes respecto al uso del termotest; repercusión de la NFP en su calidad de vida. Costes de la utilización del termotest o potenciales ahorros derivados de

su uso.

Los **criterios de no inclusión/exclusión** fueron los siguientes:

- Estudios de un caso, revisiones narrativas (exceptuando las que incluyan aspectos sobre percepciones de los pacientes, organizativos y/o éticos), editoriales, *abstracts* de congresos, cartas al director y artículos de opinión.
- Artículos todavía en proceso de publicación en la fecha de realización de la búsqueda.
- Estudios que no aporten suficientes datos para generar la tabla 2x2 para obtener los índices de validez diagnóstica del termotest o que no aporten resultados de fiabilidad.
- Estudios primarios duplicados con pacientes incluidos en estudios posteriores realizados por la misma institución.
- Estudios de investigación en personas, animales o en laboratorio.

3.6. Evaluación de sesgos y aplicabilidad de la evidencia

La evaluación de la calidad metodológica de los estudios se realizó por pares y de forma independiente y los desacuerdos se resolvieron por consenso entre las dos investigadoras.

Para los estudios de la validez de pruebas diagnósticas del QST se utilizó la herramienta QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2*) [143]. QUADAS-2 es una herramienta fiable y validada para evaluar la calidad metodológica según 4 categorías: 1) selección de los pacientes, 2) index test, 3) estándar de referencia y 4) flujo y tiempo. Se informará de alto riesgo, bajo riesgo, riesgo incierto o no aplicable.

Para estudiar la calidad metodológica de los estudios de fiabilidad diagnóstica se utilizó la herramienta QAREL (*Quality Appraisal tool for studies of diagnostic RELiability*) [144]. El checklist QAREL incluye 11 ítems: los ítems 1 y 2 se refieren al sesgo muestral y representatividad de los sujetos de estudio y los evaluadores; ítems 3 a 7 se refieren al cegamiento de los evaluadores; el ítem 8 al orden en el que los evaluadores o sujetos fueron examinados; ítem 9 trata

sobre si fue adecuado o no el tiempo transcurrido entre mediciones repetidas; ítem 10 considera si el test se aplicó e interpretó de forma adecuada; y el ítem 11 se refiere al análisis estadístico de la fiabilidad. Así se analizará la validez interna (ítems 3-9), la validez externa (ítems 1, 2 y 10) y la pertinencia de los métodos o análisis estadísticos realizados (ítem 11). Dependiendo del cumplimiento o no, cada ítem se puede responder con un “sí”, “no”, “no está claro”, y algunos ítems incluyen la opción “no aplicable”. Siguiendo el criterio de Moloney y cols. [145], se ha considerado que la calidad del estudio es alta si al menos el 50% (6 de 11 ítems) de los ítems son respondidos como “sí”.

La evaluación de la calidad metodológica de los estudios cualitativos, incluidos en este informe, se realizó mediante la herramienta CASPe (*Critical Appraisal Skills Programme Español*) [146]. Esta herramienta presenta 10 preguntas (con respuestas sí, no, no sé) repartidas en tres bloques: A (Validez de los resultados del estudio), B (Resultados del estudio) y C (Aplicabilidad de los resultados).

3.7. Extracción de datos

La extracción de datos de los estudios seleccionados se realizó por ambas revisoras, de forma independiente, y las discrepancias se resolvieron por consenso. Se utilizó un formulario de recogida de datos, elaborado específicamente para este informe, y basado en las categorías y dominios del Core Model 3.0 [142], con el que se elaboraron las correspondientes tablas de evidencia.

De cada estudio se recogieron los siguientes datos:

- Título, primer autor, año de publicación país donde se realizó el estudio, periodo de estudio.
- Diseño del estudio: tipo de estudio, uní o multicéntrico y en este caso, número de centros hospitalarios incluidos, criterios de inclusión y exclusión, modo de inclusión de los pacientes en el estudio (consecutivos, aleatorizados, etc.) y si hubo o no cegamiento en la interpretación de las pruebas (conocimiento del resultado de una prueba en la interpretación de otra prueba o de otra medición de la misma prueba).
- Información sobre los pacientes: número de pacientes incluidos, edad, sexo, antecedentes de salud, patología asociada a la NFP, consumo de fármacos contra el dolor y tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento.

- Etiología de la NFP: idiopática o secundaria a otras patologías. En este último caso, se especificará la patología asociada, tiempo de evolución, tratamientos recibidos.
- Termotest o QST: modelo del dispositivo, nombre comercial, sitio de colocación de los termodos (eminencia tenar, tibia, región lateral del dorso del pie; lado derecho o izquierdo o bilateral).

Método empleado en el termotest: método de límites, método de niveles o ambos. Incrementos de temperatura por segundo; puntos de corte de temperatura según el dispositivo utilizado.

Protocolo de realización del QST, orden en que se realizan las distintas pruebas del QST, factores ambientales que puedan influir en la realización del QST. Tiempo de duración de la prueba.

Número de veces que se registraron los valores del frío y del calor en cada sitio de estudio, valor medio de esos valores (umbral). Umbrales de detección de temperatura (CDT y WDT); umbrales de percepción de dolor a la temperatura (CPT y HPT); número de sensaciones de calor paradójico (estímulo alternante frío-calor); alodinia dinámica (sensación inducida por estímulos táctiles con hisopo o cepillo de punta plana); alodinia punteada/puntiforme (estímulo piel pinchando con un alfiler); alodinia térmica; hiperalgesia (pinchando con agujas desechables); índice de sensibilidad al frío y al calor; tiempo de reacción. Otros parámetros ofrecidos por el QST.

Datos normativos utilizados con los que se compararon los valores umbrales de temperatura obtenidos: si son valores propios del centro o valores aceptados por otros centros o redes de estudio de dolor neuropático.

Forma de graduar los síntomas de dolor neuropático (por ejemplo, +2, +1, 0, -1, -2).

Signos de disautonomía como dilatación de pupilas, ritmo cardiaco, sudoración excesiva, flush cutáneo, hipotensión ortostática.

- Otras pruebas diagnósticas empleadas, especificando qué prueba, nombre comercial de los dispositivos y condiciones de aplicación de cada una de ellas y sus resultados.

- Datos de la exploración física y examen neurológico.

- Cuestionarios validados que hubieran cumplimentado los pacientes, concretando el nombre del cuestionario utilizado, si es de evaluación de los síntomas neuropáticos (NPSI u otros) y/o de detección del dolor neuropático (puntuaciones del DN-4, PDQ u otros), y sus resultados.

- Biopsia cutánea: sitio de toma de la muestra, tamaño de la muestra, conservación y análisis de la muestra, IENFD (contaje de fibras intraepidérmicas/mm).

- Resultados del termotest o QST: dependiendo de los resultados ofrecidos por los diferentes estudios, se recogieron datos de fiabilidad o de efectividad diagnóstica del test. En los estudios de fiabilidad diagnóstica se recogieron los estimadores y la medida de precisión, por ejemplo, los coeficientes de correlación intraclase (ICC) o el coeficiente de variación y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) o el error estándar. En los estudios de efectividad diagnóstica, se extrajeron los índices de validez diagnóstica: Se, Sp, valores predictivos positivo y negativo (VPP y VPN), cocientes de probabilidad positivo y negativo (CPP y CPN) o likelihood ratios positiva o negativa (LR+ y LR-), odds ratio diagnóstica (ORD), exactitud diagnóstica, área bajo la curva ROC (AUROC) de cada técnica o los verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN) para construir las correspondientes tablas 2x2 para su cálculo, tanto del termotest o QST como de las demás pruebas realizadas.

- Interpretación de datos.

- Métodos de análisis estadístico empleados.

- Utilización del termotest o QST para valorar progresión de la enfermedad y/o su respuesta al tratamiento.

- De seguridad, eventos adversos asociados al uso de cada una de estas técnicas diagnósticas. Posible de retraso en el diagnóstico si no se realiza el termotest o QST, informando del tiempo de retraso y las consecuencias del mismo o las debidas a la aplicación de otras pruebas innecesarias.

- Perspectivas de los pacientes sobre la condición de salud (dolor, calidad de vida, repercusiones psicológicas, etc.) y las pruebas diagnósticas (cómo afecta una u otra prueba, la dificultad de la prueba, etc.).

3.8. Síntesis de la evidencia

Se ha realizado un análisis descriptivo y narrativo de las tablas de evidencia. No ha sido posible realizar meta-análisis de los resultados dada la heterogeneidad encontrada entre los estudios incluidos.

Se han analizado las limitaciones de esta revisión sistemática.

3.9. Participación de pacientes

Para la implicación de pacientes en este informe se siguió el algoritmo para la participación de pacientes en la RedETS. Se realizó una invitación formal a una asociación de pacientes pero no se encontraron candidatos para participar en la revisión del informe. Como alternativa se buscó la colaboración de un paciente individual, que declaró no tener conflictos de interés. El paciente realizó la revisión del informe preliminar antes de su publicación. Los comentarios aportados fueron valorados por las autoras del informe.

Además, en el desarrollo del informe se realizó una revisión de la literatura de estudios cualitativos con la finalidad de incorporar evidencias e integrar artículos relevantes sobre las experiencias de pacientes.

4. Resultados

4.1. Resultado de la búsqueda de información

La búsqueda realizada para la revisión de fiabilidad y efectividad diagnóstica del termotest/QST permitió localizar un total de 368 referencias. Se excluyeron 16 referencias duplicadas. A las 352 referencias potencialmente elegibles se sumaron otras 21 relevantes localizadas por búsqueda manual. Tras la lectura del título y abstract se descartaron por título 233, además de otras 66 que eran revisiones narrativas, y se seleccionaron 69 referencias de estudios primarios, 4 revisiones sistemáticas y 1 guía, que fueron recuperadas a texto completo para su lectura, tras la cual se descartaron 33, quedando finalmente incluidos 36 artículos originales, 4 revisiones sistemáticas y 1 guía.

La búsqueda para localizar estudios sobre perspectivas de pacientes permitió localizar 2 revisiones sistemáticas con metátesis cualitativa y 8 artículos cualitativos.

El anexo 1 muestra el algoritmo de selección de los estudios. En el anexo 2 se presentan las referencias excluidas y el motivo de su exclusión.

4.2. Artículos originales de termotest/QST

En el anexo 4 se recogen las principales características y resultados de los estudios incluidos.

De los 36 artículos que fueron finalmente incluidos en esta revisión, 15 artículos incluyen pacientes con NFP de diferentes etiologías, 3 de ellos se centran, especialmente, en dolor neuropático [8, 42, 147]; otros 3 estudios [67, 68, 148] valoran el papel del termotest o QST en la definición de perfiles somatosensoriales y 9 artículos [7, 104, 149-155] estudian el papel diagnóstico de esta tecnología en general en la NFP.

En 19 artículos se centran en el estudio de esta patología cuando se conoce su etiología o cuando la NFP aparece asociada a alguna otra patología concreta. De ellos, 7 estudian el papel de los QST exclusivamente en pacientes con diabetes [139, 140, 156-160]; en 2 estudios [161, 162] la patología asociada es la fibromialgia; otros 2 estudian pacientes con neuropatía consecuencia de la QT [163, 164]; enfermedad de Fabry en otros 2 artículos [165, 166]; en 1 se trató

pacientes con NFP asociada a amiloidosis [167]; 1 estudio incluye pacientes con enfermedad de Gaucher [168]; otro considera la NFP en pacientes con síndrome de piernas inquietas [169]; en otro se incluyen pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos [170]; en otro, con taquicardia postural [171]; y un artículo [172], en pacientes con covid-19.

Por último, 2 artículos tratan sobre calidad de vida [33, 35].

La mayoría son estudios de casos y controles prospectivos y realizados en un único centro (sólo 4 son multicéntricos, aunque uno de ellos se realizó en 2 hospitales). Sólo en once estudios se especifica que los pacientes se incluyeron de forma consecutiva.

Los estudios tienen un diseño observacional de casos y controles, presentan un tamaño muestral pequeño. La mayoría son estudios prospectivos y unicéntricos. Casi todos los estudios se realizaron en Europa (UK., Alemania, Países Bajos, Dinamarca, Alemania, Italia, Francia, República Checa, España). Sólo seis estudios se llevaron a cabo en Canadá, EE.UU., China o Corea.

El dispositivo QST empleado con más frecuencia en estos artículos ha sido el TSA-II (utilizado en ocho estudios), seguido del Thermotest Somedic (en seis). En otros 8 artículos no se menciona qué modelo se ha utilizado. No se han practicado las mismas pruebas diagnósticas con las que comparar los resultados del termotest o QST. Tampoco el uso de cuestionarios ha sido comparable entre estudios.

No se han localizado estudios que revisen el impacto organizativo ni el presupuestario; tampoco estudios sobre costes de termotest o QST ni aspectos éticos relacionados con esta tecnología.

Las principales características de los estudios incluidos se muestran en la Tabla 4. En la tabla 5 se recogen los principales resultados de fiabilidad diagnóstica del QST, en la tabla 6 los resultados de efectividad diagnóstica y en la tabla 7 otros resultados presentados en estos artículos.

Tabla 4. Características principales de los estudios incluidos.

Primer autor, año. País.	Tipo de estudio. Inclusión de pacientes	N, sexo, edad	Etiología/ patología asociada	QST	Otras pruebas realizadas
Devigili y cols. [104], 2019. Italia.	<ul style="list-style-type: none"> - Retrospectivo para reevaluar una cohorte de pacientes. - Prospectiva, de validación. Reclutamiento, enero de 2009 a septiembre de 2017. 	<ul style="list-style-type: none"> - 150 pacientes con NFP. - 352 pacientes (184 mujeres y 168 hombres) >18 años que acudieron por sospecha de neuropatía sensorial. 	Diferentes etiologías.	<p>QST para umbrales de temperatura. Medoc™ TSA-2001, con una sonda de 30x30 mm. MLE y MLI. Estímulo en rampa a 1°C/s desde 32°C. Bilateral, en dorso del pie y en dorso de mano no-dominante.</p> <p>MDT con filamentos de von Frey (SenseLab, Somedic) utilizando el MLI y con 5 determinaciones.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Biopsia cutánea para determinar la IENFD. - Cuestionarios: SFN-SIQ y NPSI. - NCS nervios ulnar, peroneal y tibial, de forma bilateral.
Bakkers y cols. [149], 2015. Países Bajos.	Unicéntrico. Enero 2006 a enero 2011.	<p>81 con NFP. 36 M y 45 H. Edad media 50,0 (SD: 12,7), rango: 19-78.</p> <p>81 controles 49 M y 32 H. Edad media 51,9 (SD: 12) y rango: 17-81.</p>	Diferentes etiologías.	<p>TSA II (Medoc, Ramat Yishai, Israel). WDT y CDT con MLI y MLE y umbral de dolor con MLI. Temperatura basal del termodo de 32°C. Incremento a una velocidad de 1°C/s. Rango de temperatura de 0-50 °C. Termodos de 30 x 30 mm en eminencia tenar, bilateral, y en dorso de ambos pies.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Biopsia cutánea para determinar la IENFD.
Blackmore y cols. [150], 2017. Canadá.	Retrospectivo, de pacientes consecutivos.	<p>N=56. 16 H y 40 M. Edad media de los hombres: 53 años (rango, 30-77); edad media de las mujeres, de 50 años (rango, 25-80).</p>	<p>43 (76,8%) pacientes sólo presentaba síntomas de NFP.</p> <p>7 (12,5%) tenían diabetes.</p> <p>6 (10,7%), otras patologías.</p>	<p>CASE IV. VDT, CDT y HPT en pie izquierdo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - QSART con Q-sweat en antebrazo izquierdo, zona lateral proximal de pierna, zona medial distal de pierna y zona proximal del pie. - Variabilidad de la frecuencia cardiaca tras Valsalva y test <i>head up tilt</i>.

Primer autor, año. País.	Tipo de estudio. Inclusión de pacientes	N, sexo, edad	Etiología/ patología asociada	QST	Otras pruebas realizadas
Thaisetthawatkul y cols. [7], 2014. EE.UU.	Unicéntrico.	122 pacientes (84 mujeres; edad media de 51 ± 14 años, rango de 18-85 años).	Diferentes etiologías.	CASE IV. VDT, CDT y HPS.	<ul style="list-style-type: none"> - NCS y EMG. - QSART, test adrenérgico y test cardiovagal para el cálculo del CASS (composite autonomic severity score). - Biopsia cutánea para determinar la IENFD.
Fabry y cols. [151], 2020. Francia.	Unicéntrico. Retrospectivo. Agosto-2013 a enero-2016.	N=245. 164 M. Edad media de 50,4 ± 15 (rango: 11-85 años).	<ul style="list-style-type: none"> Diabetes (19,7%). Intolerancia a la glucosa (8,5%). Sjögren (16,9%). Otras alteraciones inmunitarias (16,9%) 	Thermotest (Somedic, Sollentuna, Sweden), en mano y pie derechos. MLI.	<ul style="list-style-type: none"> - Q-Sweat mediante el dispositivo Q-SWEAT®, en pie, zona proximal de pierna y antebrazo derechos. - LEPs con el YAG láser (Medtronic, Dublin, Irlanda), en dorso de mano y pie derechos. - ACVT para medir variaciones en la frecuencia cardiaca y presión arterial con la respiración profunda, maniobra de Valsalva, ortostatismo y presión isométrica mantenida. - ESC se midió utilizando Sudoscan (Impeto Medical, Paris, Francia), en manos y pies y durante 2 min. <ul style="list-style-type: none"> - DN4. - Biopsia cutánea, de 3 mm de zona distal de la pierna.
Cho y cols. [152], 2019. Corea.	Prospectivo. Unicéntrico. Consecutiva. Marzo 2016-marzo de 2017.	63 pacientes con sospecha clínica de NFP. H: 33 M: 30 Media (DE): 56 (11) años.	Sospecha clínica de NFP. Causa más frecuente: idiopática (n=41).	En cada lado de mano y pie.	<ul style="list-style-type: none"> - NCS mediante técnicas estándar de estimulación. - QSART. - Cuestionarios: SFN-SIQ, NPSI, SF-36. - Análisis de sangre.
Lefaucheur y cols. [153], 2015. Francia.	Prospectivo. Unicéntrico. Consecutiva.	87 (33 con NFP definitiva clínicamente y 54 con NFP sospechosa o posible). H: 32 (17 con NFP definitiva y 15 con NFP sospechosa). NFP definitiva, edad media de 60,4 años. NFP sospechosa: edad media de 52,2 años. 174 controles.	Polineuropatía de fibra pequeña relacionada con neuropatía amiloide: mutación del gen de la transtiretina o gammapatía monoclonal, síndrome de Sjögren primario, enfermedad de Fabry o NFP idiopática.	TSA 2001 (Medoc, Ramat Yishai, Israel). MLI. Dorso de ambas manos y pies.	<ul style="list-style-type: none"> - LEPs. - Respuesta simpática cutánea (SSR). - Medición de la ESC.

Primer autor, año. País.	Tipo de estudio. Inclusión de pacientes	N, sexo, edad	Etiología/ patología asociada	QST	Otras pruebas realizadas
Üçeyler y cols. [148], 2018. Alemania.	Prospectivo, unicéntrico. Pacientes consecutivos, reclutados entre febrero de 2007 y febrero de 2017.	N=350 pacientes 99 M y 251 H. Edad media de 62 años (rango, 23-90 años). Controles: 273 controles 155 M y 118 H. Edad media de 51 años (rango, 17-89 años). Duración media de la neuropatía de 3 años (0,1-41 años).	Varias etiologías.	Dorso del pie.	- NCS. - NPSI, NRS. - Biopsia de nervio sural. - Biopsia cutánea en pierna distal 10 cm por encima del maleolo y muslo proximal.
Egenolf y cols. [154], 2021. Alemania.	Prospectivo, unicéntrico. De 2015 a 2019.	N=86 51 M y 35 H.		Dorso de pie derecho.	- Varios cuestionarios. NPSI y otros. - Biopsia cutánea para determinación de IENFD. - CCM. - Q-Sweat en dorso lateral del pie, para estudiar el QSART. - PREPs. - Microneurografía de las fibras C del nervio peroneo superficial. - Secuenciación de nueva generación para estudiar un panel de 26 genes asociados al dolor.
Gierthmühlen y cols. [147], 2018. Alemania.	-	96 pacientes 52 H y 44 M. Media ± DE: 62,5 ± 13,1 años. Rango: 19-84 años.	Dolor neuropático de diferentes etiologías.	En área de dolor y en la misma zona contralateral, según protocolo DFNS.	- Cuestionario PDQ.
Ng Wing Tin y cols. [8], 2014. Francia.	Prospectivo. Unicéntrico. Consecutivo.	74 pacientes 40 H y 34 M. 63 ± 13,5 años. Rango: 27-87 años. 28 controles sanos (selección aleatoria) 13 H y 15 M. Media ± DE: 59,3 ± 15,0 años. Rango: 28-83 años.	Polineuropatía crónica de diferentes etiologías, longitud-dependiente, simétrica, con o sin dolor.	TSA 2001 (Medoc, Ramat Yishai, Israel). MLI. En planta y dorso de pie derecho o en el de más sintomatología. 10 parámetros de sensibilidad térmica. 8 parámetros de sensibilidad mecánica.	- Examen clínico. - NCS. - Sensibilidad al <i>pinprick</i> y tacto ligero. - Cuestionarios: HAD, DN4, versión francesa del McGill QDSA (Questionnaire Douleur de Saint-Antoine). Escala VAS.

Primer autor, año. País.	Tipo de estudio. Inclusión de pacientes	N, sexo, edad	Etiología/ patología asociada	QST	Otras pruebas realizadas
Schley y cols. [42], 2012. Alemania.	Prospectivo. Multicéntrico	36 pacientes con neuropatía dolorosa. Localizada: 19 pacientes (edad media 61,4 años). Simétrica: 17 pacientes (edad media 60,8 años). 22 H y 14 M. 13 controles sanos. 7 H y 6 M.	Neuropatía dolorosa (localizada o simétrica).	Umbral de calor, frío, dolor al calor y frío. Uso de áreas cutáneas contralaterales equivalentes como controles intraindividuos.	- Cuestionario BPI-SF. - Valoración clínica de síntomas neuropáticos, signos y síntomas de dolor neuropático, como la ganancia sensorial. - Dolor inducido eléctricamente y eritema reflejo axonal. - Biopsia de piel.
Diabetes					
Pfau [139], 2019. Alemania.	Prospectivo. Multicéntrico (4 centros alemanes).	83 diabéticos (71 polineuropatía, con o sin dolor neuropático y 12 sin neuropatía) 106 controles sanos y 15 dudosos.	Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 (n=30). DM tipo 2 (n=53).	Q-Sense y TSA-II. MLI. Dorso del pie dcho o zona más afectada si polineuropatía asimétrica. En dos días consecutivos.	- Biopsia cutánea. - PDQ, entre otros cuestionarios. - Electroneurografía unilateral de nervios tibial y sural.
Ponirakis [140], 2016. UK.	Prospectivo. Unicéntrico. Enero-2013 a septiembre-2014.	74 diabéticos (28 con polineuropatía diabética (DPN) y 46 sin DPN). Edad mediana: 55,7 años (IQR: 42,9-66,1). 56 controles. Edad mediana 43,6 (IQR: 35,7-53,1).	DM.	NerveCheck. MLE para vibración y temperatura. Región dorsolateral del pie izdo. Duración: 3-13 minutos.	- Neurothesiometer VSA 3000 (Medoc) para comparar el VPT (en la base de la uña del dedo gordo izdo). - TSA-II NeuroSensory Analyser para comparar el CPT y WPT, con el MLI. - NCS en nervio peroneo.
Ponirakis [156], 2016. UK.	Prospectivo. Unicéntrico. Enero-2013 a septiembre-2014.	74 diabéticos (33 con DPN y 41 sin DPN). 56 con dolor y 45 con entumecimiento. Edad de 64,1±1,79 los pacientes con DPN y de 44,3±2,19 los pacientes sin DPN. 70 controles. Edad de 41,8±1,63 años.	DM.	NerveCheck.	- NCS nervios sural y peroneo. - CCM.. - Biopsia cutánea (IENFD). - Cuestionario de dolor McGill.

Primer autor, año. País.	Tipo de estudio. Inclusión de pacientes	N, sexo, edad	Etiología/ patología asociada	QST	Otras pruebas realizadas
Raputova y cols. [157], 2022. República Checa y Alemania.	Prospectivo, multicéntrico (dos centros).	- 219 con diabetes 1 o 2 con DPN sin dolor. - 220 con DPN con dolor. - 23 diabéticos sin signos de DSPN. - 37 controles.	DM tipos 1 o 2.	QST: 13 tests siguiendo el protocolo DFNS. Dorso del pie y mano, excepto PPT (planta y eminencia tenar) y VDT (maleolo medial tibia y estiloides radial).	- Varios cuestionarios.
Potockova y cols. [158], 2022. República Checa.	Transversal. Unicéntrico.	85 diabéticos (55 DM tipo 1 y 30 DM tipo 2). 43 M y 42 H. Media (SD) 53,9 (12,2) años. 49 controles sanos. 30 M y 19 H. Media (SD) 50,7 (14,5) años.	DM tipos 1 o 2.	SENSELab-TERMOTEST MSA. MLI. CDT y WDT en eminencia tenar, tibia y zona lateral del dorso del pie, de forma bilateral. Media de 5 mediciones. Duración: 20 min.	- Varios cuestionarios. - CARTs con Fan Study Device, tras respiración profunda, maniobra de Valsalva, ortostatismo y medición de presión arterial tras ortostatismo. Duración: 40 min.
Guo y cols. [159], 2021. China.	Transversal. Unicéntrico. Entre mayo de 2020 y diciembre de 2020.	226 77 M y 189 H. 52,54 ± 12,31.	DM tipo 2. 164 con CAN 32 sin CAN	Pathway Thermal Sensory Analyzer: CDT, WDT y HPT, CPT. MLI. Dorso del pie.	CARTs.
Azmi [160], 2017. UK.	Prospectivo. Unicéntrico. Consecutiva. Enero 2009 a julio 2014.	70 diabéticos. 34 controles. H. 45,4 ± 2,6	DM tipo 1. Disfunción eréctil.	TSA-II NeuroSensory Analyser. Región dorsolateral del pie izquierdo.	- Biopsia cutánea (IENFD). - CCM. - NCS en nervios sural y peroneo. - Variabilidad del ritmo cardíaco con la respiración profunda (HRV-DB). - Varios cuestionarios.
Fibromialgia					
Üçeyler y cols. [161], 2013. Alemania.	Prospectivo, de casos y controles. Entre 2007 y 2011.	25 con fibromialgia. 10 depresión. 23 M y 2 H. Edad mediana: 59 años (50-70) y los del grupo depresión: 50 años (39-75). 25 controles. 22 M y 3 H. Edad mediana 56 años (49-70).	Fibromialgia. Depresión.	Termotest Somic. Dorso del pie izquierdo.	- NPSI. - Escala de depresión. - NCS en nervio sural. - PREPs. - Biopsia cutánea para cuantificar la IENFD (con PGP9.5), visualizar la regeneración de fibras nerviosas (con anticuerpos GAP43 (proteína 43 asociada al crecimiento). En pierna distal como muslo proximal. Interpretación ciega a otros resultados.

Primer autor, año. País.	Tipo de estudio. Inclusión de pacientes	N, sexo, edad	Etiología/ patología asociada	QST	Otras pruebas realizadas
Leone y cols. [162], 2023. Italia.	Prospectivo, de pacientes consecutivos, reclutados entre enero de 2019 y marzo de 2021. Unicéntrico.	64 con fibromialgia, de los que 20 tenían NFP y 47 síntomas autonómicos. 30 con NFP (11 asociada a amiloidosis, 8 a DM y 11 a lupus).	Fibromialgia, con y sin NFP.	Termodo ATS, Pathway (Medoc, Ramat Yishai, Israel). Dorso del pie derecho. QST patológico si al menos 3 parámetros lo eran.	- NCS. - Biopsia en pierna distal, 40 con PGP9.5 y 50 para inmunofluorescencia indirecta.
NFP asociada a QT (CIPN)					
Bennesgaard y cols. [163], 2020. Dinamarca.	Inclusión prospectiva y consecutiva, entre 2011 y 2012. Seguimiento de 5 años. Unicéntrico.	28 tratados con docetaxel, 35 tratados con oxaliplatino. 100 controles para CCM, 32 controles para el MUNE.	QT	Termotest Somicom Rolltemp, (Somicom AB, Sweden). Aplicación unilateral, en dorso del pie. 12 parámetros (no el WUR).	- Prueba <i>pinprick</i> (Owen Mumford Neuropen y monofilamento de Semmes-Weinstein número 5.88). - Tacto ligero (SENSELab Brush-05). - Varios cuestionarios de dolor, calidad de vida y salud mental. - NCS nervios motores peroneo y tibial y bilateralmente en nervio sural. - CCM bilateral (Heidelberg Retina Tomograph III). - No se hizo biopsia.
Zhi y cols. [164], 2021. EE.UU.	Transversal. Unicéntrico.	126 adultos supervivientes de tumores sólidos al menos 3 meses después de finalizar la QT neurotóxica (taxanos o derivados del platino).	QT	TSA-II. Umbral de temperatura, y de dolor al frío y calor. Umbral de tacto y vibración.	- PROs: cuestionario de 3 ítems (NRS de 11 puntos), NPS y FACT/GOG-Ntx.
NFP asociada a enfermedades metabólicas					
Biegstraaten y cols. [165], 2011. Países Bajos.	Prospectivo. Unicéntrico. Marzo a junio 2007.	48 pacientes 15 H y 33 M. ≥12 años Media años (rango): H: 47 (21-66). M: 45 (12-73).	Enfermedad de Fabry	Dispositivo TSA 2001-II. Diapasón de 64 Hz (medición VDT). Filamentos de von Frey (medición MDT). Dorso del pie derecho y de la mano izquierda.	VAS (11 puntos) de intensidad del dolor.

Primer autor, año. País.	Tipo de estudio. Inclusión de pacientes	N, sexo, edad	Etiología/ patología asociada	QST	Otras pruebas realizadas
Üçeyler y cols. [166], 2013. Alemania.	Prospectivo. Consecutivo. Unicéntrico.	76 pacientes 31 H y 45 M. Mediana años (rango): 43 (16-73).	Enfermedad de Fabry	Dispositivo calibrado Somic. Dorsal del pie izquierdo.	<ul style="list-style-type: none"> - Varios cuestionarios. - PREPs en ambos lados en cara, manos y pies mediante electrodos concéntricos planares superficiales (Inomed Medizintechnik GmbH, Lübeck, Alemania). - Biopsia cutánea, muestras de 5 mm de piel en pierna y espalda.
Galosi y cols. [167], 2023. Italia.	Prospectivo. Unicéntrico. Consecutivo. Septiembre 2018- mayo 2022.	30 pacientes con ATTRv-PN de inicio tardío. 18 H y 12 M. Media: 63,7 años. 25 controles.	Polineuropatía por amiloidosis hereditaria por transtiretina de inicio tardío.	Dorsal del pie derecho (sitio de prueba). Área del nervio radial de mano izquierda. Perfiles sensoriales.	<ul style="list-style-type: none"> - Examen clínico. - Cuestionarios: escala PND, DN4, NPSI y COMPASS-31. - NCS. - Sudoscan. - Biopsia cutánea.
Devigili y cols. [168], 2017. Italia.	Transversal. Unicéntrico. Abril 2016 a diciembre 2016.	25 pacientes 12 H y 13 M. Rango: 18-63 años.	Enfermedad de Gaucher tipo 1.	Dispositivo TSA-2001. MLI. Medición de MDT mediante filamentos de von Frey. Estudio de VDT mediante diapasón calibrado. Estudio PPT mediante dispositivo de presión.	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación neurológica. - Cuestionarios DN4 y NPSI. - NCS. - Biopsia cutánea.
NFP asociada a otras enfermedades					
Lim y cols. [169] 2012. Corea del Sur.	Prospectivo. Multicéntrico. Julio 2007 a septiembre 2010.	56 pacientes 24 H y 32 M. Media ± DE: 56,1 ± 10,5 años; rango: 31-76 años.	Síndrome de piernas inquietas (SPI) idiopático.	Dispositivo sensorial asistido por computadora (CASE IV). Dorsal de mano y pie unilateral.	<ul style="list-style-type: none"> - NCS. - QSART.

Primer autor, año. País.	Tipo de estudio. Inclusión de pacientes	N, sexo, edad	Etiología/ patología asociada	QST	Otras pruebas realizadas
Bénistan y cols. [170], 2019. Francia.	Prospectivo. Unicéntrico. Consecutivo.	37 pacientes 1 H y 36 M. Edad: 26 ± 10 años (media \pm DE); rango: 10-53.	Síndrome de Ehlers-Danlos hiper móvil (hEDS)	Termotest Somedic (Somedic AB, Estocolmo, Suecia). MLI. Biotensiómetro (Somedic AB, Estocolmo, Suecia). Alodinia inducida por pincel (Somedic AB, Estocolmo, Suecia). En área de la articulación más dolorosa (según el paciente). Como control se utilizó la articulación contralateral.	- Cuestionarios: BPI, escala NRS, QDSA, escala VAS, DN4 validado, NPSI (para pacientes con neuropatía) y escala HAD.
Billig y cols. [171], 2020. Alemania.	Retrospectivo. Unicéntrico. Enero 2013 a agosto 2017.	65 pacientes 30 pacientes cumplen criterios de inclusión de 6 H y 24 M. Edad: $34,0 \pm 10,8$ años (media \pm DE).	Taquicardia postural o taquicardia ortostática postural (POTS).	En mano y pie.	- Test autonómico cardiovascular, medición de tensión arterial y frecuencia cardiaca. - Biopsia cutánea de al menos 3 mm de diámetro en región distal de pierna derecha. Diagnóstico de NFP si al menos 2 de estas 3 condiciones: signos clínicos, disminución de la IENFD y QST patológico.
Ponirakis y cols. [172]2024. España.	Prospectivo. Unicéntrico. Marzo a mayo de 2020. Estudio en las semanas 1 a 3 del ingreso hospitalario y seguimiento al año.	32 pacientes. 15 H y 17 M. Edad: $68,6$ media \pm $12,4$ años (media \pm DE).	Covid-19.	NerveCheck Master. MLE para VDT, WDT y CDT. MLI para evaluar alodinia a estímulos de calor y HPT. Umbrales térmicos en dorso de pie y en zona lateral de la cara. VDT en cabeza del primer metatarso.	- Exploración neurológica y análisis de sangre. - Cuestionario de dolor McGill. - Reflejos tendones.

ACVT: Test autonómico cardiovascular. BPI-SF: *Brief Pain Inventory*. CARTs: Pruebas de reflejos autonómicos cardiovasculares. CASS: *Composite Autonomic Severity Score*. CDT: umbral de detección de frío. CCM: microscopía corneal confocal. DFNS: Red alemana de investigación en dolor neuropático. DE: desviación estándar. DM: diabetes mellitus. DN4: *Douleur Neuropathique 4*. DPN: neuropatía diabética

periférica. DSPN: neuropatía diabética periférica simétrica. EMG: electromiograma. ESC: Medición de la conductancia electroquímica en piel. FACT/GOG-Ntx: *Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity subscale*. GCPS: *Graded Chronic Pain Scale*. H: hombres. HAD: Escala hospitalaria de ansiedad y depresión. hEDS: Síndrome de Ehlers-Danlos hiper móvil. HPS: sensación paradójica de calor. HPT: umbral de dolor al calor. HRV-DB: Variabilidad del ritmo cardíaco con la respiración profunda. IENFD: densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas. IQR: rango intercuartilico. LEPs: potenciales evocados por láser. M: mujeres. MDT: Umbral de detección mecánica. MLE: método de niveles. MLI: método de límites. NFP: Neuropatía de fibra pequeña. NPS: *Neuropathy Symptom Profile*. MUNE: método para la estimación de número de unidad motora. NCS: Estudios de conducción nerviosa. NDS: *Neuropathy Disability Score*. NE: no especificado. NPSI: *Neuropathic Pain Symptom Inventory*. NRS: *numeric rating scale*. NSS: *Neuropathy Symptom Score*. PDQ: *Pain Detect Questionnaire*. PND: Escala de discapacidad por polineuropatía. PNP: polineuropatía. POTS: Síndrome de taquicardia postural ortostática. PPT: umbral de percepción de presión. PREPs: Potenciales evocados relacionados con el dolor. PROs: resultados informados por los pacientes. QDSA: *Questionnaire Douleur de Saint-Antoine*. QSART: Test del reflejo axonal sudomotor cuantitativo. QST: *quantitative sensory testing*. SD: desviación estándar. SFN-SIQ : *SFN-Symptom Inventory Questionnaire*. SPI: Síndrome de piernas inquietas. SSR: Respuesta simpática cutánea. TCNS: *Toronto Clinical Neuropathy Score*. UENS: *Utah Early Neuropathy Scale*. VAS: escala visual analógica. VDT: umbral de detección de vibración. WDT: umbral de detección de calor.

Tabla 5. Principales resultados de los estudios de fiabilidad del QST.

Autor, año de publicación	QST, parámetros estudiados	Resultados QST y otras pruebas	Resultados de fiabilidad
Pfau [139]	CDT, WDT, PHS, CPT y HPT (en este orden).	<p>Concordancia moderada entre CDT y WDT de ambos dispositivos y la biopsia (n=51).</p> <p>Los CPT en diabéticos presentaron diferencias significativas dependiendo del dispositivo utilizado (por la gran diferencia en el cut-off inferior de ambos: 20°C de Q-Sense vs 0°C de TSA-II).</p> <p>La baja fiabilidad test-retest de HPT puede estar relacionada con las habituales fluctuaciones clínicas que ocurren de un día a otro.</p> <p>Comparando con biopsia, las AUROC para CDT, WDT y TSL de TAS-II y Q-Sense no mostraron diferencias significativas.</p> <p>Q-Sense, menor Se para detectar hipoestesia en hombres diabéticos >60 años.</p> <p>Diabéticos con neuropatía presentaron pérdida de fibra fina y gruesa.</p> <p>Diabéticos sin neuropatía presentaron pérdida sensorial a la temperatura, en comparación a controles.</p>	<p>Estudiaron variación intra e inter-dispositivos. Se consideró al TSA-II como dispositivo de referencia.</p> <p>Correlación entre los dos dispositivos:</p> <p>Para CDT, ICC=0,894.</p> <p>Para WDT, ICC=0,898.</p> <p>Para TSL, ICC=0,904.</p> <p>Para HPT, ICC=0,525.</p> <p>Para CPT, ICC=0,305.</p>
Ponirakis [140]	VDT, CDT y WDT (en este orden).	<p>Los pacientes con DPN presentaron unos VDT, CDT y WDT significativamente menores que los pacientes sin neuropatía, un NDS significativamente mayor y una velocidad de conducción en el nervio peroneo significativamente menor.</p>	<p>Para VDT, ICC=0,79 (límites de acuerdo al 95%: -4,20 a 6,60).</p> <p>Para CDT, ICC=0,86 (límites de acuerdo al 95%: -1,38 a 2,72).</p> <p>Para WDT, ICC=0,71 (límites de acuerdo al 95%: -2,36 a 3,83).</p>

CDT: umbral de detección de frío. CPT: umbral de dolor al frío. DPN: neuropatía diabética periférica. HPT: umbral de dolor al calor. ICC: coeficiente de correlación intraclase. NDS: *Neuropathy disability score*. PHS: sensación de calor paradójica. QST: tests cuantitativos sensoriales. TSL: *thermal sensory limen*. VDT: umbral de detección de vibración. WDT: umbral de detección de calor.

Tabla 6. Principales resultados de los estudios de validez diagnóstica del QST.

Autor, año de publicación	QST, parámetros estudiados	Prueba de referencia y otras	Resultados diagnósticos																				
Devigili y cols. [104].	WDT+CDT en pies Mediante MLI	IENFD	Se: 85,1% Sp: 80,8% Exactitud: 82,9% AUROC: 0,783																				
Bakkers y cols. [149]	WDT, CDT CPT, HPT. WDT y CDT mediante MLE.	IENFD	Se: 84,2% Sp:93,8% Exactitud: 89,1%																				
Blackmore y cols. [150].	VDT, CDT y HPT		QST: Se: 75%, que alcanza el 83% en aquellos pacientes con test de pinprick alterado. QSART: Se: 46%, que alcanza el 40% en aquellos pacientes con test de pinprick alterado. QST + QSART: Se: 85%.																				
Fabry y cols. [151]	WDT y HPT	Biopsia, Q-Sweat, ESC, LEPs, ACVT.	<table border="1" data-bbox="574 786 1195 1021"> <thead> <tr> <th></th> <th>Se</th> <th>Sp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>QST</td> <td>72% (62-81%)</td> <td>39% (29-50%)</td> <td>57%</td> <td>55%</td> </tr> <tr> <td>QST+ESC+LEPs+Biopsia</td> <td>92% (85-97)</td> <td>88% (79-94)</td> <td>100%</td> <td>91%</td> </tr> </tbody> </table>		Se	Sp	VPP	VPN	QST	72% (62-81%)	39% (29-50%)	57%	55%	QST+ESC+LEPs+Biopsia	92% (85-97)	88% (79-94)	100%	91%					
	Se	Sp	VPP	VPN																			
QST	72% (62-81%)	39% (29-50%)	57%	55%																			
QST+ESC+LEPs+Biopsia	92% (85-97)	88% (79-94)	100%	91%																			
Lefaucheur y cols. [153]	WDT CDT		<table border="1" data-bbox="715 1051 1050 1184"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sp</th> <th>VPP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>WDT</td> <td>44,8%</td> <td>91,4%</td> </tr> <tr> <td>CDT</td> <td>26,4%</td> <td>97,1%</td> </tr> </tbody> </table>		Sp	VPP	WDT	44,8%	91,4%	CDT	26,4%	97,1%											
	Sp	VPP																					
WDT	44,8%	91,4%																					
CDT	26,4%	97,1%																					
Ponirakis [140]	NerveCheck: VDT, CDT y WDT (en este orden).	- Neurothesiometer para VDT. - TSA-II NeuroSensory Analyser para CDT y WDT.	<table border="1" data-bbox="574 1212 1195 1561"> <thead> <tr> <th></th> <th>Se (IC 95%)</th> <th>Sp (IC 95%)</th> <th>LR+</th> <th>AUROC (SE; IC 95%; p)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VDT</td> <td>84% (63,92-95,46)</td> <td>81% (72,07-87,66)</td> <td>4,36</td> <td>0,86 (SE: 0,038; IC 95%: 0,79-0,94; p<0,000)</td> </tr> <tr> <td>CDT</td> <td>89% (81,72-94,23)</td> <td>67% (6,04-83,48)</td> <td>2,67</td> <td>0,79 (SE: 0,058; IC 95%: 0,68-0,91; p<0,0001)</td> </tr> <tr> <td>WDT</td> <td>75% (65,86-83,14)</td> <td>66% (45,67-82,06)</td> <td>2,18</td> <td>0,72 (SE: 0,058; IC 95%: 0,60-0,83; p<0,0004)</td> </tr> </tbody> </table>		Se (IC 95%)	Sp (IC 95%)	LR+	AUROC (SE; IC 95%; p)	VDT	84% (63,92-95,46)	81% (72,07-87,66)	4,36	0,86 (SE: 0,038; IC 95%: 0,79-0,94; p<0,000)	CDT	89% (81,72-94,23)	67% (6,04-83,48)	2,67	0,79 (SE: 0,058; IC 95%: 0,68-0,91; p<0,0001)	WDT	75% (65,86-83,14)	66% (45,67-82,06)	2,18	0,72 (SE: 0,058; IC 95%: 0,60-0,83; p<0,0004)
	Se (IC 95%)	Sp (IC 95%)	LR+	AUROC (SE; IC 95%; p)																			
VDT	84% (63,92-95,46)	81% (72,07-87,66)	4,36	0,86 (SE: 0,038; IC 95%: 0,79-0,94; p<0,000)																			
CDT	89% (81,72-94,23)	67% (6,04-83,48)	2,67	0,79 (SE: 0,058; IC 95%: 0,68-0,91; p<0,0001)																			
WDT	75% (65,86-83,14)	66% (45,67-82,06)	2,18	0,72 (SE: 0,058; IC 95%: 0,60-0,83; p<0,0004)																			

Autor, año de publicación	QST, parámetros estudiados	Prueba de referencia y otras	Resultados diagnósticos					
Ponirakis [156]	NerveCheck: VDT, CDT, WDT.	<ul style="list-style-type: none"> - NCS nervios sural y peroneo. - CCM. - Biopsia cutánea. IENDF. - Cuestionario de dolor McGill. 		Se (IC 95%)	Sp (IC 95%)	AUROC (IC 95%; p)		
			VDT vs SNCV	88% (67-97)	82% (71-90)	84% (75-94; p<0,0001)		
			VDT vs SNAP			82% (72-93; p<0,0001)		
			VDT vs cuestionario	70% (57-83)	68% (56-78)	70% (57-83; p=0,006)		
			CDT vs CNFD	67% (44-84)	85% (75-92)	78% (54-87; p=0,01)		
			CDT vs IENFD			70% (54-87; p=0,01)		
			CDT vs cuestionario	40% (19-64)	84% (75-91)	63% (48-78; p=0,07)		
			WDT vs CNFD	67% (44-84)	76% (64-85)	71% (55-84; p=0,002)		
			WDT vs IENFD	56% (29-81)	81% (67-91)	69% (52-85; p=0,03)		
WDT vs cuestionario	55% (32-77)	73% (61-82)	65% (50-80; p=0,04)					
Potockova y cols. [158]	CDT: 31 VP y 8 FP. WDT: 24 VP y 6 FP.			Se	Sp	VPP	VPN	AUROC
		CDT en tibia	60,9%	89,5%	87,5%	65,4%	0,7829	
		CDT en eminencia tenar	47,8%	76,3%	71,0%	54,7%	0,5924	
		CDT en dorso del pie	76,1%	68,4%	74,5%	70,3%	0,7486	
		WDT en tibia	84,8%	44,7%	65,0%	70,8%	0,6751	
		WDT en eminencia tenar	32,6%	97,4%	93,8%	4,4%	0,6868	
		WDT en dorso del pie	58,7%	84,2%	81,8%	62,8%	0,7374	

Autor, año de publicación	QST, parámetros estudiados	Prueba de referencia y otras	Resultados diagnósticos
Guo y cols. [159].	WDT, CDT, HPT.		Se: 85,7%. Sp: 59,8% AUROC: 0,781 Cuando los resultados de QST se combinan con otros indicadores como edad, sexo, duración de la diabetes y HbA1c, el AUROC asciende a 0,809; la Se a 88,4% y la Sp se mantiene igual (p<0,001).
Billig y cols. [171].	CDT, WDT, TSL, CPT, HPT.		QST: Se: 53,9%. Sp: 75%. Exactitud diagnóstica: 63,3%. Signos clínicos: Se: 85,7%. Sp: 68,8%. Exactitud diagnóstica: 76,7%. IENFD: Se: 100%. Sp: 81,3%. Exactitud diagnóstica: 90%.

ACVT: Test autonómico cardiovascular. AUROC: área bajo la curva ROC. CCM: microscopía corneal confocal. CDT: umbral de detección de frío. CNFD: Densidad de las fibras nerviosas corneales. CPT: umbral de dolor al frío. ESC: Conductancia cutánea electroquímica. IENFD: Densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas. HPT: umbral de dolor al calor. LEPs: Potenciales evocados al láser. LR+: *likelihood ratio* positiva. MLE: método de niveles. MLI: método de límites. QSART: Test del reflejo axonal sudomotor cuantitativo. QST: Tests cuantitativos sensoriales. SE: error estándar. SE: sensibilidad. SNAP: Potencial de acción en nervio sural. SNCV: Velocidad de conducción en el nervio sural. Sp: especificidad. TSL: *Thermal Sensory Limen*. VPN: valor predictivo negativo. VPP: valor predictivo positivo. WDT: umbral de detección de calor.

Tabla 7. Otros resultados de los estudios de termotest/QST.

Autor, año de publicación	QST, parámetros estudiados	Resultados QST y otras pruebas
Cho y cols. [152].	CDT, WDT.	<p>Hallazgos anormales CDT en 71% (n=45/57) de los pacientes. En pacientes sometidos a QST (CDT) y QSART (N=50), resultados anormales en el 76% (n=38): 26 pacientes (68%) con CDT elevado en pie y 14 pacientes (de 26, 54%) también CDT anormal en mano.</p> <p>3 grupos de pacientes según resultados de CDT y QSART: a) CDT anormal y hallazgos normales QSART (n=17), b) CDT normal y hallazgos QSART anormales (n=12), c) CDT anormal y hallazgos anormales QSART (n=21).</p> <p>Dolor punzante más intenso en grupo sólo CDT anormal (OR=2,23, IC 95%:1,02-4,87, p=0,045) que en grupo con ambos CDT y QSART anormales. Sin diferencias significativas en dolor (NPSI y dolor "Sirim") entre el grupo de sólo hallazgos anormales en QSART y el grupo de hallazgos anormales CDT y QSART.</p> <p>No diferencias entre pacientes con NFP idiopática y no idiopática en cuanto a características demográficas, presencia de anomalías en CDT o QSART y la calidad de vida.</p> <p>Hallazgos anormales CDT o QSART o presencia de etiología probable no se asociaron con la calidad de vida en pacientes con sospecha clínica de NFP.</p>

Autor, año de publicación	QST, parámetros estudiados	Resultados QST y otras pruebas
Egenolf y cols. [154]	WDT, CDT y TSL.	<p>Reducción de la IENFD de biopsia distal en 60/86 (70%) pacientes, examen neurológico anormal en 53 (62%) y en 38 (44%) pacientes ambos fueron patológicos. QST fue patológico en 24 (28%) pacientes. La biopsia a nivel distal para medir la IENFD es la prueba que aporta más información (60/86, 70%), seguida de la CCM (28/55, 51%) y los PREPs (25/55, 45%).</p> <p>QSART fue normal en la mayoría de pacientes por lo que su papel en el diagnóstico de NFP es muy pequeño. Tampoco la biopsia proximal aporta información diagnóstica, pero tiene utilidad para determinar el patrón longitud-dependiente.</p> <p>El examen clínico y la IENFD distal resultan más frecuentemente alterados en los pacientes con NFP, mientras que el QST fue normal en la mayoría de los casos, por lo que los autores se cuestionan el papel diagnóstico de los QST para NFP y de hecho, no lo incluyen en el algoritmo diagnóstico que proponen: en pacientes con sospecha de NFP, una vez descartada la neuropatía de fibra gruesa, se debe realizar examen neurológico y biopsia distal y cuando no se llega al diagnóstico, se debe añadir la CCM y/o PREPs y/o microneurografía o el seguimiento del paciente. El estudio genético se puede realizar en cualquier momento.</p>
Üçeyler y cols. [148]	CDT, WDT, TSL, MDT, VDT	<p>El NPSI no era capaz de discriminar entre neuropatía axonal y desmielinizante, ni entre neuropatía inflamatoria y no-inflamatoria. Los pacientes con polineuropatía mostraron un perfil QST de pérdida de función tanto para fibra pequeña (CDT, WDT y TSL) como de fibra gruesa (MDT y VDT). Comparando pacientes con polineuropatía dolorosa y no dolorosa, se encontró un incremento significativo en MPT y MDT y reducción en MPS en los pacientes con dolor.</p> <p>Los pacientes con NFP presentaron incremento del CDT, WDT y TSL en comparación a los controles, pero los cambios eran menos pronunciados que en pacientes con polineuropatía.</p> <p>Comparando los resultados de los pacientes con polineuropatía y NFP, en los polineuropatía se encontró una pérdida de función más severa, no sólo en la detección mecánica (MDT y VDT) sino también en la función de fibra fibra, con valores significativamente superiores de CDT, WDT, TSL y HPT.</p> <p>En los pacientes con polineuropatía el fenotipo más frecuente fue el SL (42%), seguido por el de MH (33%) y TH (20%), mientras que un 5% presentaba un fenotipo similar al de sujetos sanos. En pacientes con NFP el fenotipo más frecuente fue el TH (40%), seguido por el de MH (28%) y SL (19%), y un 14% presentaba un fenotipo de sujetos sanos. No se encontró correlación entre IENFD y los umbrales de detección de temperatura en pacientes con polineuropatía.</p> <p>La biopsia no mostró diferencias entre pacientes con polineuropatía dolorosa y no-dolorosa y NFP. Tampoco se encontró correlación entre la intensidad del dolor y la IENFD distal ni proximal. La IENFD sí fue menor en los pacientes que en los controles.</p>

Autor, año de publicación	QST, parámetros estudiados	Resultados QST y otras pruebas
Gierthmühlen y cols. [147].	CDT, CPT, DMA, HPT, MDT, MPS, MPT, PHS, PPT, TSL, VDT, WDT, WUR	<p>En pacientes con DMA se observaron valores superiores en la pregunta sobre dolor al tacto ligero en PDQ en comparación con los que no presentaban DMA. Sólo 50% de los que informaron dolor al tacto ligero mostraron DMA. Tasa de concordancia moderada (75%; $k=0,5$ y $\eta=0,57$).</p> <p>No hubo correlación entre la pregunta PDQ sobre dolor al frío o calor con CPT ni HPT. En pacientes con hiperalgesia a la temperatura no se mostraron diferencias en valores PDQ sobre hiperalgesia al frío o calor. Correlación baja entre ambos (56%; $k=0,083$ y $\eta=0,089$).</p> <p>Correlación baja entre adormecimiento y pérdida de la percepción mecánica (49%; $k=-0,03$ y $\eta=0,03$).</p> <p>En pacientes con hiperalgesia a la presión en QST, se detectaron valores más altos significativos en la pregunta sobre dolor a la presión ligera en PDQ que aquellos sin hiperalgesia a la presión en QST. Concordancia baja entre ambos (63,4%; $k=0,27$ y $\eta=0,27$).</p> <p>Escaso valor del PDQ para predecir QST patológico.</p> <p>Sólo hubo una pequeña o moderada concordancia entre síntomas auto-informados en PDQ y signos correspondientes con QST; y una mayor asociación (aunque moderada) entre dolor al tacto ligero y DMA con QST. Valores no significativos de LR positivo y negativo para predecir valores QST con puntuaciones PDQ.</p>
Ng Wing Tin y cols. [8].	CDT, WDT, TSL, PHS, CPT, HPT, VDT, MDT, MPT, PPT, WUR, DMA.	<p><u>Diferencia entre pacientes con neuropatía y controles:</u> Pacientes con neuropatía presentaron valores significativamente mayores de VDT y MDT, valores menores de CDT, mayores de WDT y aumento de TSL independientemente de la presencia o no de dolor y de la zona corporal estudiada (dorsal o plantar) en comparación a los controles sanos. También presentaron aumento de PHS, salvo la PHS-d en los que tenían neuropatía dolorosa. No presentaron diferencias en MPT, WUR, alodinia mecánica, hiperalgesia mecánica ni PPT, ni tampoco en los demás parámetros relacionados con el dolor (CPT, HPT, alodinia por calor o frío, hiperalgesia por dolor o frío). Sólo en la alodinia al calor en dorso del pie, se detectó en pacientes con neuropatía dolorosa en comparación a los pacientes sin dolor y los controles.</p> <p>Se detectó incremento en MPT-dorso en pacientes con neuropatía sin dolor en comparación a los controles. También la presencia de DMA en dorso en pacientes con neuropatía dolorosa fue significativamente mayor que en los pacientes sin dolor y que en los controles.</p> <p><u>Diferencias entre pacientes con neuropatía indolora y dolorosa:</u> En pacientes con neuropatía dolorosa, la alodinia e hiperalgesia estuvieron más presentes, y la alodinia térmica fue significativamente más frecuente. También se observó una puntuación significativamente mayor en el HAD-depresión y un mayor impacto en la salud mental y física, además de mayor HAD-ansiedad e impacto en la salud física, aunque no de forma significativa.</p> <p><u>Correlación entre QST y puntuaciones de dolor:</u> se encontró correlación positiva entre el nivel de dolor (evaluado por DN4, QDSA-sens o BPI) con reducción de CDT, aumento de WDT y TSL, y aumento de MPT y PPT. Y correlación negativa entre el nivel de dolor espontáneo con la hiperalgesia al calor, con la alodinia estática mecánica y con la hiperalgesia estática mecánica.</p>

Autor, año de publicación	QST, parámetros estudiados	Resultados QST y otras pruebas
Schley y cols. [42]	WDT, CDT, HPT, VPT	<p>En ambos grupos de pacientes, se detectó alteración de la percepción de umbrales de detección térmica y de dolor por calor en áreas cutáneas sintomáticas en comparación con el área de control intraindividual.</p> <p>En comparación con neuropatía sistémica, pacientes con lesiones nerviosas localizadas tenían una detección significativamente mejor conservada a estímulos cálidos y fríos, y también una detección mejor conservada del dolor por calor en el área de la piel enferma.</p> <p>Por el contrario, umbrales de temperatura en áreas de control no difirieron significativamente entre los 2 grupos de pacientes ni entre pacientes y controles sanos.</p>
Raputova y cols. [157].	13 parámetros.	<p>Los pacientes con DSPN con dolor presentaron mayores scores en NPSI, mayor severidad en el <i>Overall Disability Sum Score</i> (ODSS) y en el modified Toronto Clinical Neuropathy Score (mTCNS), mayor puntuación en cuestionarios de depresión y ansiedad.</p> <p>QST en diabéticos con DSPN con dolor: valores significativamente menores, es decir, mayor pérdida de función (umbrales más altos) frente a diabéticos sin neuropatía.</p> <p>El subgrupo de diabéticos sin neuropatía presentó valores significativamente más altos de CPT, HPT y MPT que los controles. PHS fue significativamente superior en todos los subgrupos de diabéticos en comparación a los controles, mientras que no hubo diferencias en DMA.</p> <p>Diabéticos con DSPN con dolor: frecuencia del fenotipo SL fue significativamente mayor en comparación a los que no tenían dolor (41,8% vs 24,7%) y frente a los diabéticos sin neuropatía (0%). El fenotipo TH fue el más frecuente en el grupo de diabéticos sin neuropatía (47,8%); en diabéticos con DSPN sin dolor se presentó en el 31,1% y sólo en el 18,2% de los diabéticos con DSPN con dolor. Frecuencia del fenotipo MH similar en todos los subgrupos de diabéticos.</p> <p>Los resultados del QST en diabéticos con DSPN con y sin dolor fueron muy similares en los clasificados como fenotipos SL y MH.</p> <p>En los pacientes con neuropatía dolorosa y fenotipo TH el MPT fue significativamente mayor y el MPS significativamente menor MPS.</p>
Guo y cols. [159].	WDT, CDT, HPT.	<p>Los valores de WDT y HPT fueron significativamente superiores y los de CDT significativamente inferiores en pacientes con CAN frente a aquellos sin CAN o CAN temprana.</p> <p>En los pacientes con CAN se observó un incremento en WDT y HPT y descenso en CDT a medida que la CAN progresaba (fuerte correlación entre los umbrales de detección de temperatura y la severidad de la CAN).</p> <p>Correlación positiva entre CARTs y WDT ($r=0,420$, $p<0,001$) y HPT ($r=0,305$, $p<0,001$) y una correlación negativa entre CARTs y CDT ($r=-0,250$, $p<0,001$).</p> <p>Los umbrales de detección de temperatura del QST tienen un valor diagnóstico para CAN superior a los CARTs.</p>

Autor, año de publicación	QST, parámetros estudiados	Resultados QST y otras pruebas
Azmi y cols. [160].	CDT, WDT y VDT.	<p>A) En diabéticos vs no-diabéticos: NSP, NDS, WPT y VPT significativamente mayores. CDT, HRV-DB, amplitud y velocidad de conducción de los nervios sural y peroneo, IENFD y los tres parámetros de la CCM significativamente inferiores.</p> <p>B) DM con disfunción eréctil vs DM sin disfunción eréctil: WDT fue significativamente mayor. NSP mayor y VPT mayor (aunque sin alcanzar significación estadística). CDT, HVR-DB, IENFD y los parámetros de la CCM fueron significativamente menores. Amplitud nervios sural y peroneo inferior y velocidad de conducción del nervio peroneo mostraron valores inferiores.</p>
Üçeyler y cols. [161].	CDT, WDT, MDT, MPS, PPT	<p>Los pacientes con fibromialgia: en 8/20 QST, IENFD y PREPs fueron patológicos; en 10/20 dos tests fueron patológicos y en 2/20 sólo lo fue un test. Ninguno presentó valores normales en los tres tests. - incremento significativo de CDT y WDT en comparación a los controles. También se observó aumento de MDT y MPS, y reducción estadísticamente significativa del PPT. - latencias prolongadas en los PREPs distales y una reducción generalizada de la amplitud de los PREPs. - biopsia: reducción de la mediana de IENFD y menor regeneración de fibras nerviosas en comparación a los controles.</p> <p>Los pacientes con depresión: aumento no significativo en los umbrales de percepción de temperatura frente a los controles.</p>
Leone y cols. [162].	13 parámetros.	<p>En 14 de 64 pacientes con fibromialgia, se encontraron alteraciones en QST: 5 de ellos tenían, además, patología de fibra fina y 9, no. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes. En 23 de 30 pacientes con NFP el QST fue patológico. Dieciocho de estos pacientes presentaron signos clínicos, reducción de la IENFD y alteración en el QST; 8 presentaron signos clínicos y reducción de la IENFD; y 4 signos clínicos y alteración en el QST.</p> <p>Los parámetros de QST en pacientes con fibromialgia resultaron estadísticamente diferentes a los de pacientes con NFP, presentando estos últimos mayor pérdida de función (CDT, WDT, TSL, HPT, MPS, MDT y VDT significativamente inferiores en pacientes con NFP).</p> <p>En los pacientes con fibromialgia los fenotipos QST más frecuentes fueron los de hiperalgesia térmica e hiperalgesia mecánica y el fenotipo de paciente sano; ninguno presentó el fenotipo de pérdida sensorial.</p> <p>En los pacientes con NFP, los más frecuentes fueron el de pérdida sensorial y el de hiperalgesia mecánica, y ninguno presentó el perfil de sujeto sano.</p> <p>Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los fenotipos sensoriales de pacientes con NFP y fibromialgia con patología de fibra fina ($p=0,002$), mientras que no se encontraron diferencias entre los dos grupos de pacientes con fibromialgia (con y sin NFP) ($p>0,8$).</p>

Autor, año de publicación	QST, parámetros estudiados	Resultados QST y otras pruebas
Bennesgaard y cols. [163].	12 de los 13 parámetros (no se estudió el WUR)	<p>Se diagnosticó CIPN confirmada en 26 (41,3%) pacientes de los 63, de los que 62,8% habían sido tratados con oxaliplatino y 14,3% con docetaxel.</p> <p>Los pacientes con CIPN, en comparación a los pacientes sin esta neuropatía, presentaron un aumento en los umbrales de detección de frío, calor, umbral mecánico y umbral de detección de vibración, además de más frecuentes sensaciones paradójicas de calor (en 27% de pacientes).</p> <p>Se encontró escaso grado de acuerdo entre los umbrales anormales de detección de temperatura y de dolor mecánico.</p> <p>No se encontró correlación entre ninguno de los parámetros de la CCM y los umbrales de detección de frío ni calor.</p> <p>La intensidad media del dolor fue leve a moderada y en la mayoría, el dolor interfería sólo de manera leve en su vida diaria. Sin embargo, el 25% de pacientes con dolor neuropático probable y 18% de pacientes con dolor neuropático confirmado informaron de una interferencia moderada del dolor en su vida diaria. Los pacientes con neuropatía dolorosa confirmada presentaron un score QoL significativamente inferior ($p=0,002$) (peor calidad de vida) y más fatiga ($p=0,005$) que los que tenían CIPN sin dolor.</p> <p>No hubo diferencias en el perfil QST entre pacientes con y sin dolor, excepto en el grupo de pacientes con CIPN confirmada y dolor que presentaron más sensaciones paradójicas de calor que los pacientes con neuropatía sin dolor.</p>
Zhi y cols. [164].	CDT, WDT, CPT, HTP, VDT, umbral al tacto.	<p>Los pacientes con CIPN presentaron mayores umbrales de percepción al tacto y vibración en comparación a pacientes sin CIPN, además de una disminución del umbral de detección de frío pequeña pero significativa, sin diferencias en los umbrales de calor ni de dolor al frío ni al calor.</p> <p>Los pacientes con más síntomas por CIPN sin dolor tienen mayor afectación de la percepción táctil y vibratoria en QST (umbrales más altos) mientras que los pacientes con dolor asociado a CIPN tienen mayor alteración en percepción mecánica y térmica.</p> <p>Umbrales al tacto y vibración, correlación negativa con FACT/GOG-Ntx y positiva con NRS y NPS en ambas manos y pies.</p> <p>Umbral de detección de frío, correlación positiva con el FACT/GOG-Ntx y negativa con NRS y NPS. Umbral de detección de calor, correlación negativa con el FACT/GOG-Ntx y positiva con NRS y NPS.</p> <p>No se encontraron diferencias en los PROs entre pacientes que habían recibido diferentes tipos de QT; tampoco para los umbrales de tacto ni temperatura. El umbral de vibración en dedos fue significativamente mayor en el grupo tratado sólo con derivados del platino en comparación a los tratados con ambos platinos y taxanos o sólo con taxanos.</p>

Autor, año de publicación	QST, parámetros estudiados	Resultados QST y otras pruebas
Biegstraaten y cols. [165].	CDT, WDT, CPT, HPT, TSL, PHS, MDT, VDT, MPT, PPT, MPS, DMA, WUR	<p>En <u>hombres</u>, CDT y TSL fueron anómalos en miembros superiores e inferiores. WDT superior al normal, pero sin rango patológico. PHS en miembros superiores en 4/15 hombres y en miembros inferiores en 5/15 hombres.</p> <p>En <u>mujeres</u>, rango normal en todos los resultados QST. PHS en miembros superiores en 1/33 pacientes y en miembros inferiores, en 10/33 pacientes.</p> <p>Ni en hombres ni mujeres se detectó DMA.</p> <p>En hombres se encontró asociación entre edad y severidad de la enfermedad y mayor hipofunción de fibras nerviosas pequeñas en miembros superiores. En mujeres se encontró asociación entre edad y severidad de la enfermedad y afectación leve de fibras nerviosas pequeñas en miembros inferiores.</p> <p>No se encontró relación lineal entre severidad de NFP y severidad del dolor, incluso se observó que la función de las fibras nerviosas no difería entre pacientes con y sin dolor.</p> <p>No se encontraron diferencias en la severidad del dolor entre los pacientes que recibían o no terapia enzimática sustitutiva (ERT). Los hombres en ERT mostraron menor umbral de detección térmica en miembros inferiores que los que no recibían ERT.</p> <p>No se encontró afectación de fibras nerviosas gruesas (representadas por MDT y VDT).</p>
Üçeyler y cols. [166].	CDT, WDT, TSL, VDT, PHS.	<p>En hombres con enfermedad de Fabry se observó aumento CDT y WDT en comparación con controles. No se encontraron diferencias entre enfermas y controles.</p> <p>En hombres con enfermedad de Fabry se detectaron mayores umbrales de percepción de temperatura y VDT en comparación con enfermas. Hombres no presentaron PHS, 20% de enfermas sí presentó PHS.</p> <p>En hombres con EF y función renal dañada (filtrado glomerular < 60 ml/min/1.73 m²) se observó mayor afectación en la percepción de la temperatura.</p>
Galosi y cols. [167]	CDT, WDT.	<p>Resultados anormales CDT y/o WDT en 15 pacientes (50%), más elevados en pacientes con dolor neuropático que en aquellos sin dolor neuropático (CDT: p=0,07; WDT: p=0,032). Ambos correlacionaron con la puntuación NPSI (CDT: r=-0,584, p=0,01; WDT: r=0,589, p=0,001).</p> <p>En pacientes con dolor neuropático, se detectó una relación entre puntuación NPSI (variable dependiente) y CDT y WDT (variables independientes) (CDT: p=0,0293; r²=0,263; y WDT: p=0,0340; r²=0,251).</p> <p>Perfiles sensoriales QST más frecuentes: pérdida sensorial (43%, n=13), hiperalgesia mecánica (33%, n=10) e hiperalgesia térmica (23%, n=7). Correlación entre dolor neuropático y perfil de pérdida sensorial (r=0,548; p=0,002).</p>

Autor, año de publicación	QST, parámetros estudiados	Resultados QST y otras pruebas
Lim y cols. [169].	WDT, CDT .	<p>WDT en manos ($p=0,017$) y en pies ($p=0,008$) significativamente más altos en pacientes con SPI que en controles. CDT más alta en pies de pacientes con SPI que en controles ($p < 0,001$), pero CDT en manos no fue significativa ($p = 0,161$).</p> <p>Datos de la <i>International Restless Legs Syndrome</i> (IRLS) (gravedad del SPI) disponibles (32/66 pacientes) no muestran correlaciones significativas de puntuaciones IRLS con WDT de manos ($r = 0,74$, $p = 0,693$) o pies ($r = 0,132$, $p = 0,479$) o CDT de manos ($r = 0,038$, $p = 0,837$) o pies ($r = 0,138$, $p = 0,453$).</p> <p>Resultados QSART: No hubo diferencias significativas entre pacientes y controles, ni tampoco en la relación entre gravedad del SPI y función de fibras pequeñas.</p>
Devigili y cols. [168].	CDT, WDT, PHS, PPT, MDT, VDT.	<p>QST realizado en 17 pacientes. En todos, aumento del CDT con sensación de quemazón o pinchazos en vez de frío (<i>errata sensation</i>) y también un MDT patológico. WDT patológico en 9 pacientes; 14 pacientes con PHS patológico y 6 pacientes con PPT patológico (hiperalgesia dolorosa a la presión).</p> <p>La biopsia se realizó en 21 pacientes, siendo patológica en 19 (IENFD menor al percentil 5), tanto en pacientes con y sin dolor.</p> <p>Trece pacientes fueron sometidos tanto a QST como biopsia. Los 13 presentaron QST patológico; de ellos, 7 presentaron QST patológico y biopsia patológica tanto en pierna distal como en muslo proximal, mientras que los otros 6 pacientes con QST patológico presentaron biopsia en muslo proximal también patológica, pero biopsia en pierna distal normal.</p> <p>En 9 pacientes se informó de denervación cutánea sólo proximal. Se encontró una correlación inversa significativa entre la IENFD y el CDT tanto a nivel distal como proximal (coef. Pearson=0,7 en pierna distal y 0,77 en muslo proximal). No se encontró correlación entre dolor y IENFD ni con el genotipo GBA.</p>
Bénistan y cols. [170].	HDT, CDT, HPT, CPT	<p><u>Dolor</u>: Todos los pacientes sufrían de dolor crónico, con una duración de $7 \pm 2,1$ años. El dolor apareció a los 10 ± 5 años, se volvió crónico a los 20 ± 8 años. El dolor presentó características neuropáticas en la articulación más dolorosa en el 67% de los pacientes y fue severo con una puntuación total de NPSI de 43 ± 12.</p> <p>El impacto del dolor en la calidad de vida fue grande (mediana puntuación BPI = 61 ± 23) e interfirió con todos los aspectos de la vida. Seis pacientes presentaron depresión y 3, ansiedad. El 97% de los pacientes tenía fatiga, siendo severa en el 75%.</p> <p><u>QST</u>: 20 pacientes se quejaron de hiperestesia cutánea. Después de 10 aplicaciones consecutivas de un filamento de von Frey, 22/35 pacientes informaron de un aumento significativo del dolor (más de 3 puntos). En 9 pacientes de los 28 examinados se detectó asimetría en el VDT. En un paciente, asimetría VDT en las 3 articulaciones examinadas, en otro paciente en cadera y rodilla, y en el resto de pacientes en una sola articulación.</p>
Billig y cols. [171].	MDT, CDT PHS, MPT	<p>En todos los pacientes con POTS (N=30), 36,67% con QST patológico. Diferencias entre pacientes POTS y controles sanos en todos los parámetros de temperatura y PHS, también en MDT y CDT. En cambio, MPT sin diferencias entre ambos grupos.</p>

Autor, año de publicación	QST, parámetros estudiados	Resultados QST y otras pruebas
Ponirakis y cols. [172]	VDT, CDT, WDT, CPT, HPT.	<p>Pacientes con dolor neuropático (43,8%), entumecimiento (43,8%). En pie, VDT, WDT y CDT presentaron valores anormales en el 81,3% de los pacientes. CPT fue patológico en el 50%.</p> <p>En la cara, el 12,5% de los pacientes presentó un valor alterado de HPT.</p> <p>Al año de seguimiento, hubo una mejoría significativa de VDT y WDT. No hubo cambios en CDT, CPT ni HPT. Tampoco se redujo el porcentaje de pacientes con dolor neuropático ni entumecimiento. Los pacientes con diabetes presentaron valores de VDT, CDT y WDT significativamente peores que aquellos sin diabetes y de los pacientes que experimentaron una mejora al año de seguimiento, ninguno tenía diabetes.</p> <p>Tampoco los resultados de VDT, WDT ni CDT mejoraron de forma significativa al año de seguimiento entre aquellos pacientes con dímero-D alto.</p> <p>No se encontraron diferencias en los parámetros de QST basal entre los pacientes que desarrollaron covid persistente y los que no lo desarrollaron.</p> <p>Tampoco se encontró asociación entre la severidad de la neuropatía en el momento basal y el desarrollo de covid persistente.</p>

BPI: *Brief Pain Inventory*. CAN: neuropatía autonómica cardiovascular. CARTs: pruebas de reflejos autonómicos cardiovasculares. CCM: microscopía corneal confocal. CDT: umbral de detección de frío. CIPN: neuropatía periférica inducida por quimioterapia. CPT: umbral de dolor al frío. DMA: alodinia mecánica dinámica. DSPN: polineuropatía distal simétrica. ERT: terapia enzimática sustitutiva. FACT/GOG-Ntx: *Functional Assessment of Cancer Therapy/ Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity subscale*. HAD: escala hospitalaria de ansiedad y depresión. HPT: umbral de dolor al calor. HVR-DB: variación de la frecuencia cardiaca con la respiración profunda. ICC: coeficiente de correlación intraclase. IENFD: densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas. IRLS: *International Restless Legs Syndrome*. LR: *likelihood ratio*. MDT: umbral de detección mecánica. mTCNS: modified Toronto Clinical Neuropathy Score. MPS: funciones de estímulo-respuesta para pinchazo. MPT: umbral de dolor mecánico a estímulos de pinchazo. NDS: *Neuropathy Disability Score*. NFP: neuropatía de fibra pequeña. NPS: *Neuropathic Pain Scale*. NPSI: *Neuropathic Pain Symptom Inventory*. NRS: *Numerical Rating Scales*. NSP: *Neuropathy Symptom Profile*. ODSS: *Overall Disability Sum Score*. OR: *odds ratio*. PDQ: *Pain Detect Questionnaire*. PHS: sensaciones de calor paradójicas. POTS: síndrome de taquicardia postural ortostática. PPT: umbral de dolor a la presión. PREPs: potenciales evocados eléctricamente relacionados con el dolor. PROs: resultados informados por los pacientes. QDSA: *Questionnaire Douleur de Saint-Antoine*. QSART: test del reflejo axonal sudomotor cuantitativo. QST: tests cuantitativos sensoriales. QT: quimioterapia. SE: error estándar. SPI: síndrome de piernas inquietas. TSL: variación térmica sensorial. VDT: umbral de detección de vibración. WDT: WUR: *wind-up ratio*.

4.3. Estudios centrados en el diagnóstico de NFP

En ocho estudios incluidos en este informe consideran el uso de termotest o QST para el diagnóstico de NFP con varios objetivos distintos, aplicado en pacientes con neuropatía idiopática o asociada a diferentes etiologías. En el estudio de **Devigili y cols. [104]** se persiguieron tres objetivos: 1) analizar el grado de acuerdo entre los criterios Besta y los criterios NEURODIAB, 2) estudiar el peso de los tres principales componentes: signos y/o síntomas (componente clínico), QST (componente funcional) y IENFD (componente estructural) y 3) establecer el algoritmo diagnóstico más fiable para pacientes con sospecha de NFP. Para ello realizaron una reevaluación de 150 pacientes utilizando los criterios NEURODIAB (*gold standard*), pacientes que anteriormente habían sido diagnosticados utilizando los criterios Besta. El análisis de datos mediante curva ROC para determinar la efectividad diagnóstica mostró un AUROC de 0,98, una Se del 100% y una Sp del 98,5%. Se constata un alto grado de acuerdo entre ambos criterios diagnósticos Besta y NEURODIAB.

Además, realizaron un estudio de validación prospectivo con 352 pacientes. Se encontró un buen grado de acuerdo entre la exploración física, identificando signos clínicos positivos y negativos, y el QST para todas las modalidades sensoriales estudiadas: para calor, $r^2=0,91$; para frío, $r^2=0,68$; para estímulo mecánico, $r^2=0,73$ y para presión, $r^2=0,81$.

Los resultados de IENFD mostraron un mayor rendimiento diagnóstico que los de QST: IENFD en zona distal de pierna presentó un AUROC de 0,93, una Se del 94,3%, Sp del 91,9% y exactitud diagnóstica del 93,3% mientras que estos mismos parámetros para WDT+CDT en pie (aplicando ambos métodos, MLI y MLE) fueron 0,836, 85,1%, 80,8% y 82,9%, respectivamente. Por esto, los autores consideran que QST es un test válido para el diagnóstico de NFP, aunque su exactitud diagnóstica es menor que la de la biopsia. La Se y Sp del QST se pueden incrementar cuando se combinan los resultados de los umbrales de calor y frío medidos en el pie mediante ambos métodos, MLI y MLE. Sin embargo, como esto supone un tiempo prolongado de exploración, se acepta que la determinación del umbral de calor utilizando el MLE podría ser una buena opción.

Bakkers y cols. [149] propusieron un protocolo para realizar el TTT, reduciendo la carga que supone para pacientes y técnicos sin perjudicar su capacidad diagnóstica para NFP. Encontraron que la propuesta de aplicación del TTT con mayor rendimiento diagnóstico era medir los umbrales de detección de calor y frío por el MLE de forma bilateral, en pies y manos, con un valor de Se del 84,2%, Sp de 93,8% y un 89,1% de pacientes correctamente clasificados. En cambio, el dolor al calor no permitía diferenciar entre sujetos con y sin NFP pues fue patológico en el 97-99% de los pacientes.

Clasificando a los pacientes mediante ese nuevo protocolo se encontró que 17 pacientes pasaron de tener un diagnóstico de NFP posible a NFP definitivo, y que 45 pacientes pasaron de NFP negativo a NFP posible, mientras que en el 80,4% de pacientes, el diagnóstico no se modificó. Además, la aplicación de este nuevo protocolo conseguía una reducción del tiempo de estudio a 40-45 min (reducción del 40-50% del tiempo).

Blackmore y cols. [150] también proponen un modelo diagnóstico a partir de la utilidad relativa de los tests sensoriales y autonómicos para la confirmación de NFP. En los pacientes con síntomas de NFP, la Se global de QST solo fue del 75%, la de QSART solo del 46% y la combinación de QST y QSART alcanzó una Se del 85%. En los pacientes con test *pinprick* patológico, la Se del QST se incrementaba al 83% y la de QSART del 40%. Los tests cardiovagales realizados a estos pacientes mostraron una baja correlación con los demás tests.

Los autores consideran que QST es la prueba con la Se más alta para diagnosticar NFP en el grupo de pacientes con clínica compatible, seguida del QSART y exploración clínica, mientras que los cambios en la variabilidad de la frecuencia cardíaca con las maniobras de Valsalva son la prueba con menor Se. Sin embargo, no recomiendan utilizar QST como único test diagnóstico, dado que esta prueba no puede identificar la región anatómica afectada y recomiendan combinar varias pruebas diagnósticas.

En el estudio de **Thaisetthawatkul y cols.** [7] se analiza si existe correlación entre los tests de screening de reflejo autonómico (ARS) y las medidas de función de fibra fina somática (VDT, CDT y HPT) y la IENFD en pacientes con NFP distal. Un segundo objetivo de este estudio es analizar si hay correlación entre estas medidas y los síntomas de dolor, síntomas autonómicos y medidas de diagnóstico de la NFP distal. Para ello, estudian 122 pacientes con NFP de diferentes etiologías, a los que realizaron QSART, QST (para medir VDT, CDT y HPS) y biopsia cutánea en pierna distal y muslo proximal para medir la IENFD.

QSART presentó un resultado patológico en 62 (51%) pacientes, QST en 83 (68%) y IENFD en 44 (36%). Se describió dolor en 85 (70%) pacientes. Los pacientes con dolor presentaron con mayor frecuencia alteración del QST que los que no tenían dolor ($p=0,012$), pero no se encontraron diferencias en IENFD tobillo, IENFD muslo, QSART pie ni HPT en pacientes con y sin dolor. En 38 (31%) pacientes se encontraron síntomas autonómicos. No se encontraron diferencias en IENFD tobillo, IENFD muslo, y pruebas autonómicas entre pacientes con y sin síntomas autonómicos.

Los pacientes con volúmenes QSART patológicos presentaban con más frecuencia (diferencia estadísticamente significativa) una alteración en la IENFD que pacientes con QSART normal. No se encontró asociación entre QSART en pie y CDT ni HPT, mientras que sí hay asociación inversa entre IENFD en tobillo y VDT ($r=-0,35$, $p=0,0018$) y CDT ($r=-0,28$, $p=0,03$), aunque no entre IENFD en tobillo y HPT.

Tras obtener estos resultados, los autores concluyen que la evaluación de función autonómica y evaluación sensorial somática son independientes y, por tanto, complementarias para valorar la NFP. En los pacientes con NFP distal estudiados se observaron formas significativamente diferentes de afectación de ambas funciones, autonómica y somática. Sí se encontró asociación entre una menor IENFD y mayores CDT y VDT, pero no con la sensibilidad de dolor al calor. Tampoco se encontró asociación entre la presencia de dolor y umbrales de dolor al calor con QSART. Además, en este estudio los pacientes sin dolor presentaron con mayor frecuencia umbrales anormales en QST en comparación a los pacientes con dolor.

En opinión de los autores, estos hallazgos confirman que la fisiopatología del dolor en NFP constituye un proceso complejo que implica no sólo al SNP sino también al central. Finalmente, los autores consideran que la IENFD y los hallazgos en QST tienen un pobre valor predictivo de respuesta al tratamiento del dolor en pacientes con NFP.

Fabry y cols. [151] realizan un estudio retrospectivo sobre el valor diagnóstico de varias pruebas en NFP, con el objetivo de determinar la mejor estrategia diagnóstica. Incluyen 245 pacientes con sospecha de NFP estudiados en un periodo de casi 3 años en un hospital universitario. A todos los pacientes se les realizaron las siguientes pruebas, en un sólo día, en este orden: QST, Q-Sweat, LEP, ACVT, ESC y biopsia cutánea. Casi el 80% de los pacientes presentaba dolor. La neuropatía era de distribución longitud-dependiente en el 54,7%.

Se encontraron diferencias entre el grupo de NFP-definitiva ($n=102$) y no-NFP ($n=90$) en la biopsia, ESC y LEP (sólo la amplitud del complejo N2P2 tras estimulación del pie), con valores significativamente menores en los pacientes con NFP-definitiva. No se encontraron diferencias significativas en los resultados de Q-Sweat, QST y ACVT entre ambos grupos.

Sólo se encontró correlación significativa inter-tests entre biopsia y ESC (coeficiente $\rho=0,38$; $p<0,0001$).

El test de mayor Se fue el QST (del 72%) y el de mayor Sp el ACVT (96%). En comparación al QST, las demás pruebas presentaron mayor Sp (con valores que oscilaron entre 69-96%) pero menor Se (15-66%). Los tests de mayor interés fueron la biopsia cutánea, LEP, ESC y QST. La mejor opción diagnóstica es la combinación de los 4 tests, que alcanzó valores de Se de 0,92 (IC 95%: 0,85-0,97), Sp de 0,88 (IC 95%: 0,79-0,94), un VPP de 0,90 y VPN de 0,91.

También se aplicó el DN4 como test de screening para NFP, pero dado que no se encontraron diferencias en los resultados de este cuestionario entre los pacientes con y sin NFP, un score elevado de DN4 no se consideró suficiente para hacer el diagnóstico de esta enfermedad.

Cho y cols. [152] realizan un estudio en Corea para identificar la asociación entre el perfil de los síntomas clínicos de NFP y los resultados de QST y de QSART. Entre los síntomas, incluyen el “Sirim” (descrito como sensación de frío y disestesia por frío) y el dolor “Sirim” (sensación “Sirim” suficientemente severa para causar dolor), ambos incluidos como dos ítems en los cuestionarios SFN-SIQ y NPSI, respectivamente.

“Sirim” fue el ítem más común de los síntomas (90%). Todos los pacientes presentaron dolor neuropático, siendo el dolor “Sirim” la queja más severa y más frecuente (84%) en pacientes con sospecha clínica de SFN. Se hallaron resultados anormales de CDT en el 71% y de QSART en el 62% de los pacientes. En pacientes sometidos a ambas pruebas QST y QSART, los resultados fueron anormales en el 76%.

Según los resultados de CDT y QSART, los pacientes se dividieron en 3 grupos: 1) CDT anormal y hallazgos normales QSART (n=17), 2) CDT normal y hallazgos QSART anormales (n=12), y 3) CDT y QSART ambos con hallazgos anormales (n=21). El dolor punzante fue más intenso en el primer grupo (OR=2,23) en comparación al tercer grupo con ambos valores anormales de CDT y QSART. No hubo diferencias significativas en dolor en NPSI y dolor “Sirim” entre el grupo de sólo hallazgos anormales en QSART y el grupo de valores anormales en CDT y QSART.

Los pacientes con NFP no idiopática experimentaron ardor en pies y “Sirim” con mayor frecuencia (p=0,011 y p=0,003, respectivamente), y dolor más severo evocado por el cepillado, sensación de hormigueo y dolor “Sirim” (p=0,001, p=0,023 y p=0,004, respectivamente).

En relación a la calidad de vida, no se encontró asociación entre ésta y los hallazgos anormales de CDT o QSART o la presencia de etiología probable

en pacientes con sospecha clínica de NFP. Los síntomas de piernas inquietas ($\beta=-7,077$; $p=0,046$) y el dolor provocado por la presión ($\beta=-5,034$; $p=0,016$) fueron predictores independientes de los aspectos físicos de la calidad de vida ($R^2=0,671$) de los pacientes. Sin embargo, no se encontró un predictor significativo de los aspectos mentales de la calidad de vida.

Lefaucheur y cols. [153] comparan los resultados de cinco pruebas diferentes utilizadas en una cohorte consecutiva de pacientes con diagnóstico definitivo ($n=33$) y posible ($n=54$) de NFP de distribución distal y simétrica. A todos les realizaron QST para detección de WDT y CDT, LEPs, SSR y ESC, que se practicaron en este orden para comenzar con aquellos tests que requieren más atención por parte del paciente y terminando por los que no requieren su colaboración.

Todos los pacientes con NFP clínicamente definida y el 70% de los pacientes con NFP posible tuvieron al menos una prueba anormal. Los LEPs fueron el test más sensible (79%) para diagnosticar la NFP, aunque no lo suficiente para diagnosticar todos los casos, seguido de ESC, WDT, SSR y CDT, en este orden. En cuanto al QST, este estudio demostró que la determinación de CDT no aportaba información adicional en comparación a WDT.

Estas tres pruebas, LEPs, WDT y ESC, tuvieron una Se diagnóstica significativamente mejor que SSR y CDT, y la combinación de las tres es lo que aporta una mayor precisión diagnóstica.

Egenolf y cols. [154] realizaron un estudio prospectivo sobre la utilidad de seis tests diagnósticos y un estudio genético (secuenciación de nueva generación para la identificación de genes relacionados con el dolor) en pacientes con síntomas de NFP. La biopsia a nivel distal para medir la IENFD es la prueba que aporta más información (60/86 pacientes, 70%), seguida de la CCM (28/55, 51%) y los PREPs (25/55, 45%). QST fue patológico sólo en 24 (28%) pacientes. QSART presentó un resultado normal en la mayoría de pacientes por lo que su papel en el diagnóstico de NFP es muy pequeño. Tampoco la biopsia proximal aporta información diagnóstica, pero sí tiene utilidad para determinar el patrón longitud-dependiente.

Los autores cuestionan el papel de los QST para detectar NFP y, de hecho, no lo incluyen en el algoritmo diagnóstico que proponen: en pacientes con sospecha de NFP, una vez descartada la neuropatía de fibra gruesa, se debe realizar examen neurológico y biopsia distal y cuando no se llega al diagnóstico, se debe añadir la CCM y/o PREP y/o microneurografía o el seguimiento del paciente. El estudio genético se puede realizar en cualquier momento.

Otro artículo incluido en este informe es el de **Geber y cols.** [155]. Se trata de un estudio multicéntrico realizado en 4 centros alemanes, entre noviembre de 2005 y marzo de 2008, con el objetivo de analizar la **fiabilidad interobservador** (IO-R, inter-observer reliability) y la **fiabilidad test-retest** (TR-R, test-retest reliability) del QST. Incluyeron 60 pacientes (37 hombres y 23 mujeres; edad $56,4 \pm 1,9$ años, rango 20-78 años) con neuropatía, dolorosa o no, de diferentes etiologías. El QST se realizó en el área corporal más afectada y en un área control (o área con menos afectación), siguiendo el protocolo de la DFNS. La TR-R se estudió a partir de tests realizados a los mismos pacientes en dos días consecutivos.

Los QST demostraron pérdida sensorial patológica con disminución del CDT (en 40% de los pacientes), WDT (en 23%), TSL (en 37%) y de MDT y VDT (ambos en 43% de los pacientes). Además, se encontró hiperalgesia al frío y al calor en 8% de los pacientes frente a hipoalgesia al frío y calor que sólo afectaba al 2-3%. Tanto MPT como MPS eran patológicos en un 10% de pacientes y en un 25% se detectó hiperalgesia a la presión. Se encontraron valores de WUR significativamente elevados en un 25% de pacientes.

En general, encontraron una TR-R alta, excepto para WUR y PHS, y una IO-R alta pero significativamente menor que la TR-R.

La mejor correlación (TR-R) se encontró en los umbrales de vibración, con una $r=0,93$, seguida por MDT y MPS, ambos con una $r=0,90$. La IO-R para los VDT y MDT fue similar, con una $r=0,89$. WUR fue el parámetro con el menor coeficiente de Pearson en TR-R ($r=0,67$) y IO-R ($r=0,56$). También informaron de una alta correlación (coeficiente correlación de Spearman) para DMA (TR-R: $r=0,87$; IO-R: $r=0,79$) y baja para PHS (TR-R: $r=0,35$; IO-R: $r=0,44$).

Los autores encontraron unas elevadas medias globales de TR-R y IO-R (sin incluir DMA y PHS) en el área afectada: para TR-R, una $r=0,86$ (rango: 0,67-0,93) y para IO-R, una $r=0,83$ (rango: 0,56-0,89).

No encontraron diferencias entre los cuatro centros donde se realizaron los QST ni tampoco entre estudios realizados por la mañana o por la tarde.

Por todo ello, los autores consideran que el QST es una prueba con una buena concordancia inter-observador y buena fiabilidad test-retest. Señalan la importancia de que los QST sean realizado por examinadores que hayan recibido un entrenamiento especial y que realicen habitualmente esta prueba con el fin de minimizar la variabilidad inter-observador, además de aplicar los QST siguiendo un protocolo de forma estricta. De esta manera, los cambios sensoriales detectados con el QST se deben considerar consecuencia de un proceso patológico y no deben ser interpretados como variabilidad en el procedimiento del QST.

4.4. Estudios centrados en perfiles somatosensoriales

Algunos estudios seleccionados para este informe han utilizado los QST para analizar el perfil somatosensorial de los pacientes.

Las publicaciones de **Vollert y cols.** [68] y **Baron y cols.** [67] se basan en el estudio de pacientes con dolor neuropático periférico de diferentes etiologías, con el objetivo de clasificarles según sus perfiles sensoriales. Se incluyen pacientes de grandes consorcios multinacionales: la DFNS, (<http://www.neuropathischer-schmerz.de>), el consorcio EUROPAIN (<http://www.imieuropain.org>), el NEUROPAIN project y Pain in Neuropathy Study. A todos ellos se les realizó QST siguiendo el protocolo de la DFNS [9, 135], por personal con adecuada experiencia y en centros que cumplieran estrictos controles de calidad. El análisis de heterogeneidad entre centros confirmó que los datos podían analizarse como un conjunto homogéneo de datos.

En un primer estudio [67], se incluyeron 902 pacientes con dolor neuropático ocasionado por diferentes patologías y una cohorte de validación de 233 sujetos sanos. Basándose en los perfiles QST, se establecieron los siguientes fenotipos:

1. Fenotipo SL (pérdida sensorial): se caracteriza por pérdida de la percepción de temperatura y de la percepción mecánica. Sería similar al perfil previamente denominado “deaferentación” o de “hipoestesia dolorosa”. Podría deberse a deaferentación. Hay pérdida de función de fibra gruesa y fibra pequeña y la presencia de PHSs.
2. Fenotipo TH (hiperalgesia térmica): se caracteriza por umbrales normales de percepción de la temperatura, pero aumento en la percepción del dolor, especialmente al dolor por temperatura y DMA de baja intensidad. Sería el equivalente al fenotipo previamente denominado “nociceptor irritable”. Podría deberse a irritación de nociceptores. Probablemente sea debido a sensibilización periférica. En este grupo están relativamente preservadas la función de las fibras gruesa y fibras pequeñas.
3. Fenotipo MH (hiperalgesia mecánica): se caracteriza por pérdida o déficit muy marcado de la percepción térmica pero no de la percepción mecánica, acompañado de hiperalgesia mecánica y alodinia. Sería similar al previamente denominado “hiperalgesia neurogénica”. Probablemente sea debido a sensibilización central. Hay pérdida de fibra pequeña
4. Fenotipo de perfil de sujeto sano, con función normal del SNP.

Los autores consideran que estos perfiles somatosensoriales corresponden a diferentes mecanismos fisiopatológicos de dolor neuropático. Los 3 fenotipos patológicos pueden darse en pacientes con dolor neuropático de cualquier etiología, aunque su frecuencia de aparición varía según la causa. En concreto, el fenotipo SL se presentó en un 42% de los pacientes con dolor neuropático periférico, independientemente de la etiología, el fenotipo TH en el 33% y el fenotipo MH en el 24%.

No se encontraron diferencias significativas en edad ni sexo ni en la intensidad del dolor entre los pacientes de los 3 fenotipos. Por el contrario, la depresión se presentó con una frecuencia significativamente superior entre aquellos con fenotipo 1 mientras que el dolor quemante fue más frecuente en los del fenotipo 3. En cuanto a la respuesta al tratamiento, se observó que en el grupo de pacientes del cluster 1 (fenotipo SL) los antidepresivos y opioides orales presentaron mayor efectividad que el placebo. La oxcarbazepina alcanzó una efectividad superior al placebo en el subgrupo de pacientes con nociceptores irritables (fenotipo TH). Y en los pacientes con fenotipo MH, los fármacos de mayor efectividad eran la pregabalina, lamotrigina y lidocaína tópica o intravenosa.

En una publicación posterior, **Vollert y cols.** [68] presentan un algoritmo desarrollado para estimar la probabilidad de un paciente a ser asignado a uno de esos fenotipos sensoriales, con el fin de contribuir a seleccionar el tratamiento individualizado más efectivo. Los autores proponen dos métodos para asignar a los pacientes a los fenotipos: un método determinístico (cada paciente es asignado a un único fenotipo concreto, al que presente mayor probabilidad) y otro probabilístico (cada paciente puede ser asignado a uno, a más de uno o a ningún fenotipo; se asigna a todos los fenotipos para los que presente una probabilidad superior al 64%). Se acepta que este método probabilístico podría ser más apropiado en pacientes con neuropatías asociadas a daño en fibra pequeña puesto que múltiples mecanismos pueden contribuir al dolor neuropático. Este algoritmo permitiría diferenciar entre paciente y sujeto sano con una Se del 78% y Sp del 94%. Los autores querían implementar este algoritmo en el software eQUISTA (distribuido por StatConsult, Magdeburg, Alemania).

También en el estudio de **Üçeyler y cols.** [148] el objetivo es detectar perfiles QST que permitan discriminar diferentes subgrupos de pacientes por dolor, etiología e inervación cutánea, y valorar si los perfiles QST podían ayudar a diferenciar pacientes con neuropatía axonal vs neuropatía desmielinizante y entre neuropatías inflamatorias y no inflamatorias.

Los pacientes con polineuropatía mostraron un perfil QST de pérdida de función, tanto de fibra pequeña (CDT, WDT y TSL) como de fibra gruesa (MDT y VDT). Comparando pacientes con polineuropatía dolorosa y no dolorosa, en los pacientes con dolor se encontró un incremento significativo en MPT y MDT y reducción en MPS.

Los pacientes con NFP presentaron incremento del CDT, WDT y TSL, mientras que los parámetros relacionados con fibra gruesa (MDT y VDT) fueron normales. Comparando los resultados de los pacientes con polineuropatía y NFP, en los polineuropatía se encontró una pérdida de función más severa no sólo en la detección mecánica (MDT y VDT) sino también en la función de fibra fina, con valores significativamente superiores de CDT, WDT, TSL y HPT.

En cuanto a los perfiles somatosensoriales, se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes. En los pacientes con polineuropatía, el fenotipo más frecuente fue el SL (42%), seguido por el de MH (33%) y TH (20%), mientras que un 5% presentaba un fenotipo similar al de sujetos sanos. Por el contrario, en pacientes con NFP el fenotipo más frecuente fue el TH (40%), seguido por el de MH (28%) y SL (19%), y un 14% presentaba un fenotipo de sujetos sanos.

En el 90% de pacientes con polineuropatía y en el 100% de los diagnosticados de NFP se realizó biopsia. Ésta no mostró diferencias entre pacientes con polineuropatía dolorosa y no-dolorosa y NFP, aunque la IENFD sí fue menor en los pacientes que en los controles. Tampoco se encontró correlación entre la intensidad del dolor y la IENFD distal ni proximal.

4.5. Estudios centrados en el dolor neuropático

Los 3 estudios con una especial atención al estudio de en pacientes con síntomas de dolor neuropático a los que se les realizan pruebas QST incluyen 170 pacientes. En dos estudios se incluyen, además, 41 controles sanos y sólo en un estudio participan 36 pacientes con neuropatía no dolorosa. De los tres estudios, sólo uno informa ser prospectivo. Dos estudios se llevaron a cabo en Alemania y uno en Francia. En dos estudios se analiza la relación entre los resultados QST y las puntuaciones de cuestionarios específicos del dolor. Cada estudio utiliza diferentes instrumentos de valoración del dolor: PDQ [147]; DN4 y QDSA-sens y BPI [8]; y BPI-SF y la NRS del dolor [42].

El estudio de **Gierthmühlen y cols.** [147] analiza la asociación entre los resultados QST y los síntomas autoinformados por el cuestionario PDQ en 96

pacientes. No se mostró correlación entre las repuestas a la pregunta PDQ sobre dolor al frío o calor con los parámetros CPT y HPT del QST. En pacientes con hiperalgesia a la temperatura en QST no hubo diferencias en valores PDQ de hiperalgesia al frío o calor (56%; $k=0,083$ y $\eta=0,089$).

La relación entre el dolor a la presión ligera en PDQ y la hiperalgesia a la presión en QST fue baja. Se encontró sólo una asociación entre el dolor al tacto ligero del PDQ y la DMA del QST.

Por ello, los autores consideran un escaso valor del PDQ para predecir QST patológico.

En 2014 **Ng Wing Tin y cols.** [8] publican un estudio que pretende analizar la relación entre los resultados de QST, las puntuaciones de cuestionarios de dolor y los resultados de la biopsia cutánea; y determinar además qué parámetros QST permiten diferenciar entre pacientes con neuropatía y personas sanas, y entre pacientes con neuropatía dolorosa y no dolorosa.

Los pacientes con neuropatía presentaron una alteración de los umbrales de detección a estímulos mecánicos y térmicos (valores CDT reducidos y valores WDT aumentados), pero no del umbral al dolor, en comparación con los sujetos sanos. En pacientes con neuropatía dolorosa, la alodinia e hiperalgesia estuvieron más presentes, y la alodinia térmica fue significativamente más frecuente en relación a los pacientes con neuropatía indolora.

En los pacientes con neuropatía se encontró una correlación positiva entre las puntuaciones del dolor de los cuestionarios DN4, QDSA-sens y BPI, y la reducción del valor CDT, y el aumento de los valores WDT y TSL, y el aumento de los valores MPT y PPT. Sin embargo, la correlación fue negativa entre el nivel de dolor espontáneo con la hiperalgesia al calor, la alodinia estática mecánica y la hiperalgesia estática mecánica.

Según los autores, QST puede ayudar en el diagnóstico de neuropatía sensorial si se consideran los umbrales de detección; y debe utilizarse en el caso de la neuropatía dolorosa para estudiar el dolor tanto en la alodinia como la hiperalgesia.

En el trabajo de **Schley y cols.** [42] se empleó el dispositivo Thermotest Somedic para estudiar la relación entre la intensidad del dolor y la afectación de las fibras pequeñas en pacientes con dolor neuropático crónico que padecían neuropatía localizada o sistémica. Los pacientes con patología nerviosa localizada tuvieron valores más altos de picos de dolor ($7,2 \pm 0,4$) que los pacientes con neuropatía sistémica ($5,4 \pm 0,4$; $p<0,01$) según la escala BPI-SF.

Se detectó una alteración de la percepción de umbrales de detección térmica y de dolor por calor en áreas cutáneas sintomáticas en comparación con el área de control intraindividual. En comparación con la neuropatía simétrica, los pacientes con lesiones nerviosas localizadas tenían una detección significativamente mejor conservada a estímulos cálidos y fríos, y también una detección mejor conservada del dolor por calor en el área de la piel enferma. Por el contrario, umbrales de temperatura en áreas de control no difirieron significativamente entre los 2 grupos de pacientes (neuropatía localizada y sistémica) ni entre pacientes y controles sanos.

4.6. Estudios en NFP asociada a diabetes

Los 7 estudios realizados en pacientes diabéticos incluyen un total de 1.000 pacientes con diabetes tipo 1 o 2 y 296 controles. La mayoría son prospectivos y sólo dos son multicéntricos. Cuatro estudios utilizan QST para valorar la presencia o no de neuropatía diabética y en caso de existir tal neuropatía, si ésta cursa con o sin dolor; en dos se utilizan los QST para valorar la presencia de CAN; y en uno se valora la relación de neuropatía diabética y disfunción eréctil.

En dos [139, 140] de estos 7 estudios el objetivo es estudiar la fiabilidad de los QST. **Pfau y cols.** [139] compararon dos dispositivos, el Q-Sense y TSA-II, en días consecutivos, considerando a este último como test de referencia. Los valores del ICC relacionados con la temperatura fueron altos, por encima de 0,89, y las AUROC para CDT, WDT y TSL de ambos dispositivos comparando con biopsia no presentaron diferencias significativas. Por el contrario, los ICC para los parámetros HPT y CPT alcanzaron unos resultados muy bajos de fiabilidad, con unos ICC de 0,525 y 0,305, respectivamente. En opinión de los autores, esta baja fiabilidad para HPT se debería a las fluctuaciones habituales que ocurren de un día para otro, y en el caso del CPT por la gran diferencia en el punto de corte inferior entre ambos dispositivos (20°C en Q-Sense y 0°C de TSA-II). El perfil QST en diabéticos con neuropatía indicaba pérdida de función tanto de fibra pequeña como gruesa, mientras que los diabéticos sin neuropatía mostraron pérdida sensorial térmica en comparación a los controles.

Por todo ello, se concluyó que ambos dispositivos presentan una fiabilidad similar para los umbrales de temperatura, existiendo un grado de acuerdo bueno/excelente entre ambos y que Q-Sense es no-inferior a TSA. Sin embargo, Q-Sense tendría un uso limitado para detectar umbrales de dolor, tanto al frío como al calor.

También en el estudio de **Ponirakis y cols.** [140], que compara NerveCheck frente a TSA-II para umbrales de detección de temperatura y frente a Neurothesiometer para VDT, se informa de una buena reproducibilidad, con un ICC para CDT de 0,86 y algo inferior para WDT (ICC=0,71), y para VDT el ICC fue de 0,79. Además, se estudia la validez diagnóstica del NerveCheck para DPN frente a otros dispositivos QST encontrando unos valores altos de AUROC y de Se, mientras que la Sp también fue alta para VDT y moderada para los umbrales temperatura. Por ello concluyen que NerveCheck presenta buena reproducibilidad y validez para evaluar la pérdida sensorial en comparación a otros dispositivos QST.

Estos mismos autores realizaron otro estudio [156] sobre la utilidad diagnóstica del NerveCheck para detectar neuropatía de fibra fina y gruesa en comparación a los NCS, CCM, IENFD y para determinar la severidad de la neuropatía diabética dolorosa frente al cuestionario de dolor de McGill. En pacientes con DPN los resultados sensoriales fueron significativamente inferiores a los encontrados en pacientes sin DPN y se identificaron más déficits sensoriales en pacientes con entumecimiento en pies y dolor neuropático que en los que no tienen sintomatología neuropática. En general, NerveCheck presentó un rendimiento diagnóstico comparable al de otros tests establecidos para la detección de disfunción de fibras gruesas y finas y de la severidad del dolor neuropático. Entre los resultados obtenidos, destaca que CDT frente a IENFD presentaba un AUROC de 70% (54-87; p=0,01) y WDT frente a IENFD, una Se de 56% (29-81), una Sp de 81% (67-91) y una AUROC de 69% (52-85; p=0,03).

Raputova y cols. [157] realizaron un estudio para comparar los perfiles QST entre dos cohortes de diabéticos tipo 1 o 2 con **polineuropatía dolorosa y no-dolorosa y frente a controles sanos** con el fin de valorar si los perfiles sensoriales del QST podían predecir el desarrollo de neuropatía dolorosa y revelar los posibles mecanismos asociados al dolor. Analizaron los 13 parámetros del QST siguiendo el protocolo de la DFNS. Los pacientes con polineuropatía dolorosa presentaron hiposensibilidad en la percepción de estímulos térmicos y mecánicos y mayor proporción de pérdida de función en los parámetros relacionados con la temperatura en comparación a aquellos sin neuropatía, que, a su vez, presentaron valores significativamente más altos de CPT, HPT y MPT que los controles. PHS fue significativamente superior en todos los diabéticos en comparación a los controles, mientras que no hubo diferencias en DMA.

En cuanto a los perfiles sensoriales, los diabéticos con polineuropatía dolorosa presentaron una proporción significativamente mayor del fenotipo SL en comparación a los que no tenían dolor (41,8% vs 24,7%) y frente a los diabéticos sin neuropatía (0%). El fenotipo TH fue el más frecuente en el grupo de diabéticos

sin neuropatía (47,8%); en diabéticos con DSPN sin dolor se presentó en el 31,1% y sólo en el 18,2% de los diabéticos con DSPN con dolor. Por último, el fenotipo MH se presentó con una frecuencia similar en todos los subgrupos de diabéticos.

Potockova y cols. [158] estudiaron el uso de SENSELab-Termotest **para diagnóstico de CAN** en pacientes diabéticos. Los mejores resultados diagnósticos se alcanzaron para CDT en tibia (AUROC=0,78; Se=60,9%; Sp=89,5%; VPP=87,5% y VPN=65,4%), en comparación a los encontrados para CDT y WDT estudiados en eminencia tenar o en dorso del pie. El parámetro de mejor rendimiento diagnóstico para diferenciar entre pacientes con y sin CAN es el CDT en extremidades inferiores, pues un valor de CDT <21,8°C en el dorso del pie en combinación con un CDT <23,15°C en tibia permite diagnosticar la presencia de CAN con una alta Sp del 97,4% y un VPP del 96,6%. Estos autores consideran que el termotest se puede utilizar como test de screening de CAN en la práctica clínica para seleccionar a aquellos pacientes diabéticos que deberían ser posteriormente sometidos a un estudio más profundo de CAN.

El objetivo del estudio de **Guo y cols.** [159] era valorar si los umbrales de detección de temperatura medidos con QST podían utilizarse para predecir y evaluar el desarrollo y evolución de CAN en pacientes con diabetes tipo 2. Los valores de WDT y HPT fueron significativamente superiores y los de CDT significativamente inferiores en pacientes con CAN frente a aquellos sin CAN o CAN temprana. En los pacientes con CAN se observó un incremento en WDT y HPT y descenso en CDT a medida que la CAN progresaba. Los valores de Se, Sp y AUROC para QST fueron 85,7%, 59,8% y 0,781, respectivamente. Si además del QST se consideraban otros indicadores como edad, sexo, duración de la diabetes y HbA1c, el AUROC se incrementaba a 0,809 y la Se a 88,4%. En los pacientes con CAN se observó un incremento en WDT y HPT y descenso en CDT a medida que la CAN progresaba (fuerte correlación entre los umbrales de detección de temperatura y la severidad de la CAN).

Comparando los resultados de QST y CARTs, se encontró una correlación positiva entre CARTs y WDT ($r=0,420$, $p<0,001$) y HPT ($r=0,305$, $p<0,001$) y una correlación negativa entre CARTs y CDT ($r=-0,250$, $p<0,001$).

Por ello, los autores consideran que los umbrales de detección de temperatura del QST tienen un valor diagnóstico para la CAN superior a los CARTs, y que QST presenta una gran capacidad predictiva tanto de la presencia de CAN como de su progresión.

En el estudio de **Azmi y cols.** [160], se utiliza el TSA-II para evaluar la presencia de neuropatía de fibras fina y gruesa en hombres con diabetes tipo 1 y su relación con la **disfunción eréctil**. En los pacientes diabéticos encontraron valores significativamente superiores de WDT y VPT y significativamente inferiores de CDT, HRV-DB, amplitud y velocidad de conducción de los nervios sural y peroneo, IENFD y en los parámetros de CCM en comparación a los sujetos controles. En los diabéticos con disfunción eréctil, WDT y VDT fueron superiores (aunque sólo WDT de forma estadísticamente significativa) mientras que CDT, HRV-DB, IENFD y los parámetros de la CCM fueron significativamente inferiores. También se describieron valores inferiores para la amplitud de los potenciales y la velocidad de conducción de los nervios sural y peroneo.

4.7. Estudios en NFP asociada a fibromialgia

Dos [161, 162] de los estudios seleccionados, consideraron pacientes con fibromialgia. En el estudio de **Üçeyler y cols.** [161], los 25 pacientes incluidos que padecían esta enfermedad, también presentaban NFP, y el termotest (Somedic) demostró un incremento significativo de los CDT y WDT en comparación a los controles. También, se observó un aumento de los MDT y de la MPS, y una reducción estadísticamente significativa del PPT. Además incluyeron 10 pacientes con depresión mayor que mostraron tendencia a un aumento en los umbrales de percepción de temperatura en el termotest, pero la diferencia con los controles no era significativa.

La biopsia realizada a 20 de estos pacientes con fibromialgia constató una reducción de la mediana de IENFD y menor regeneración de fibras nerviosas en comparación a los controles, mientras que no hubo diferencias entre la IENFD en pacientes con depresión y controles.

También aplicaron PREPs, que mostraron latencias prolongadas en los PREPs distales y una reducción generalizada de su amplitud en los sujetos con fibromialgia.

En resumen, en 8/20 pacientes con fibromialgia se encontraron resultados patológicos en las tres pruebas (QST, IENFD y PREPs), en 10/20 sólo dos tests eran patológicos y en 2/20 pacientes sólo uno. Ningún paciente presentó valores normales en los 3 tests.

Por último, los autores refieren ausencia de correlación entre IENFD y PREP y el fenotipo de dolor.

Leone y cols. [162] estudiaron los perfiles somatosensoriales de pacientes con fibromialgia sólo (n=44), fibromialgia y patología de fibra fina (n=20), y pacientes sólo con NFP (n=30), con el fin de analizar si los tres grupos de pacientes comparten los mismos mecanismos fisiopatológicos. Realizaron QST a todos los pacientes, considerando el estudio patológico si al menos 3 de los 13 parámetros lo eran. El diagnóstico de NFP se realizó siguiendo los criterios Besta.

QST fue patológico en 14 de los 64 pacientes con fibromialgia (5 tenían patología de fibra fina y 9, no). QST fue patológico en 23 de los 30 pacientes con NFP. QST resultó estadísticamente diferente en pacientes con fibromialgia y NFP, con mayor pérdida de función en los segundos (CDT, WDT, TSL, HPT, MPS, MDT y VDT significativamente inferiores en pacientes con NFP).

En cuanto a los fenotipos sensoriales, en los pacientes con fibromialgia se encontró una frecuencia similar tanto en aquellos con y sin patología de fibra fina, siendo los más frecuentes los de hiperalgesia térmica e hiperalgesia mecánica y el fenotipo de paciente sano, mientras que ningún paciente presentó el fenotipo de pérdida sensorial. Por el contrario, en los pacientes con NFP los fenotipos más frecuentes fueron el de pérdida sensorial y el de hiperalgesia mecánica, y ninguno presentó el perfil de sujeto sano. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los fenotipos sensoriales de pacientes con NFP y fibromialgia con patología de fibra fina ($p=0,002$), pero no hubo diferencias entre los dos grupos de pacientes con fibromialgia, con y sin NFP ($p>0,8$).

4.8. Estudios en NFP inducida por QT

Se han incluido dos estudios [163, 164] que valoran el papel de los QST para el diagnóstico de neuropatía periférica inducida por QT (CIPN). **Bennesgaard y cols.** [163] utilizaron varias herramientas diagnósticas para estudiar esta CIPN, su relación con el dolor neuropático y el efecto de ambos en la calidad de vida y en otros aspectos psicológicos de los pacientes afectados. Se diagnosticó como CIPN confirmada en 26/63 (41,3%) pacientes, de los cuales el 62,8% habían sido tratados con oxaliplatino y el 14,3% con docetaxel.

Los pacientes con CIPN, en comparación a los que pacientes sin neuropatía, presentaron un aumento en los CDT, WDT, MDT y VDT, además de más frecuentes sensaciones paradójicas de calor (en 27% de pacientes). La intensidad media del dolor fue leve a moderada y en la mayoría, el dolor interfería sólo de manera leve en su vida diaria. Sin embargo, el 25% de

pacientes con dolor neuropático probable y el 18% de pacientes con dolor neuropático definitivo informaron de que el dolor interfería de forma moderada en su vida diaria. Los que tenían neuropatía dolorosa confirmada presentaron un score de calidad de vida significativamente inferior ($p=0,002$), es decir, peor calidad de vida, y más fatiga ($p=0,005$) que los pacientes con CIPN sin dolor.

No hubo diferencias en el perfil QST entre pacientes con y sin dolor, excepto en el grupo de pacientes con CIPN confirmada y dolor que presentaron más sensaciones paradójicas de calor que los pacientes con neuropatía sin dolor. No se encontró correlación entre ninguno de los parámetros de la CCM y los umbrales de detección de frío ni calor.

Por su parte, el estudio de **Zhi y cols.** [164] tenía como objetivo comparar las características somatosensoriales de pacientes con cáncer tratados con taxanos o derivados del platino, con ($n=116$) y sin ($n=10$) CIPN moderada a grave, y estudiar si existía correlación entre los resultados de QST y los PROs (*patient-reported outcomes*, resultados informados por los pacientes) a través de una escala NRS, el cuestionario NPS y el *Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity subscale* (FACT/GOG-Ntx).

Los pacientes con CIPN presentaron mayores umbrales de percepción al tacto y vibración, disminución del umbral de detección de frío pequeña pero significativa, pero no diferencias en los umbrales de calor ni de dolor al frío ni al calor. Los que tenían más síntomas por CIPN sin dolor presentaban mayor afectación de la percepción táctil y vibratoria en QST (umbrales más altos) mientras que los pacientes con dolor asociado a CIPN tenían mayor alteración en percepción mecánica y térmica.

Tanto los umbrales al tacto como a la vibración presentaron una correlación negativa con el FACT/GOG-Ntx en ambas manos y pies, mientras que presentaron una correlación positiva con NRS y NPS en ambas manos y pies en todos los pacientes, con y sin CIPN. El umbral de detección de frío se correlacionaba de forma positiva con el FACT/GOG-Ntx y negativa con NRS y NPS, mientras que el umbral de detección de calor presentó una correlación negativa con el FACT/GOG-Ntx y positiva con NRS y NPS.

Los autores concluyen que se deberían utilizar tanto el QST como los PROs para evaluar la severidad de la CIPN y la respuesta al tratamiento y que el QST puede ayudar a detectar CIPN subclínico puesto que sólo el 10% de pacientes sin síntomas CIPN en los PROs tenían percepción táctil normal y más del 50% tenían pérdida leve a moderada de la percepción táctil.

4.9. Estudios en NFP asociada a enfermedades metabólicas

Dos estudios [165, 166] analizaron el papel de los QST en pacientes con **enfermedad de Fabry**. En 2011, se publican los resultados del trabajo de **Biegstraaten y cols.** [165] en una cohorte de 48 pacientes (15 hombres y 33 mujeres) en los que se analizó la severidad de la enfermedad con el Mainz Severity Score Index (MSSI) y parámetros de función renal, la intensidad del dolor neuropático con una VAS y la presencia de NFP con QST.

En los hombres, CDT y TSL presentaron resultados patológicos en miembros superiores e inferiores, mientras que WDT presentó un valor superior al normal, pero sin alcanzar el rango patológico. Se informó de la presencia de PHS en miembros superiores en 4 hombres y en miembros inferiores en 5. En las mujeres, todos los resultados del QST se encontraron en rango normal, a excepción de la presencia de PHS en miembros superiores en una mujer y en miembros inferiores, en 10. Ni en hombres ni en mujeres se detectó DMA.

En hombres se encontró asociación entre la edad y la severidad de la enfermedad de Fabry y una mayor hipofunción de fibras nerviosas pequeñas en miembros superiores. Por el contrario, en mujeres se encontró asociación entre edad y severidad de la enfermedad y afectación leve de fibras nerviosas pequeñas en miembros inferiores.

No se encontró relación lineal entre severidad de NFP y severidad del dolor. Incluso se observó que la función de las fibras nerviosas no difería entre pacientes con y sin dolor. Tampoco se encontraron diferencias en la severidad del dolor entre los pacientes que recibían o no ERT. Los hombres en ERT mostraron menor umbral de detección térmica en miembros inferiores que los que no recibían ERT.

Üçeyler y cols. [166] estudiaron la relación entre PREP y la disfunción de fibras pequeñas A δ en pacientes con enfermedad de Fabry, y si existía correlación con la exploración clínica, los QST y la IENFD.

En los QST en hombres se encontró un aumento de los CDT y WDT en comparación a los controles y también en comparación a las mujeres con la enfermedad. Los hombres no presentaron PHS mientras que un 20% de enfermas sí presentó PHS. Los hombres enfermos con función renal dañada (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) presentaron una mayor afectación en la percepción de la temperatura.

En los PREP, sólo la amplitud “pico a pico” (PPA) fue menor en los hombres con Fabry en comparación a los controles en cara, manos y pies, y también fue menor en comparación a las mujeres enfermas. En los enfermos, se encontró una correlación positiva entre PREP PPA en pie y CDT y WDT, mientras que en las mujeres enfermas, la correlación positiva fue sólo con CDT. No se encontró correlación entre TSL y VDT y PREP PPA ni en hombres ni mujeres. Tampoco la IENFD en la biopsia tomada en la pierna se correlacionó con los parámetros de PREP en pie.

Tanto hombres como mujeres afectados por esta enfermedad presentaron una reducción de la IENFD de la biopsia tomada en pierna, no en espalda.

El estudio de **Galosi y cols.** [167], con diseño prospectivo unicéntrico, fue desarrollado en la Universidad de La Sapienza (Roma) entre 2018 y 2022. El objetivo principal fue estudiar si las pruebas funcionales y morfométricas que evalúan el daño de las fibras pequeñas reflejan el dolor neuropático y los síntomas autonómicos en pacientes con polineuropatía por **amiloidosis** (ATTRv-PN). El estudio incluyó a 30 pacientes adultos con polineuropatía de inicio tardío, de los cuales 18 pacientes son hombres. La edad media fue de 63,7. El grupo comparador incluyó 25 pacientes sanos (de los cuales 16 son hombres) y la edad media fue de 58,2 años.

Se realizaron examen clínico, cuestionarios de síntomas relacionados con fibra pequeña (DN4 y COMPASS-31), estudios de conducción nerviosa, Sudoscan, biopsia de piel y QST (CDT y WDT).

Los resultados del termotest fueron anormales en CDT y/o WDT en el 50% de los pacientes, más elevados en pacientes con dolor neuropático que en aquellos sin dolor neuropático (CDT: $p=0,07$; WDT: $p=0,032$). Ambos se correlacionaron, con puntuación NPSI (CDT: $r=-0,584$, $p=0,01$; WDT: $r=0,589$, $p=0,001$). En pacientes con dolor neuropático, se detectó una relación entre puntuación NPSI y CDT y WDT (CDT: $p=0,0293$; $r^2=0,263$; y WDT: $p=0,0340$; $r^2=0,251$).

Los perfiles sensoriales QST más frecuentes fueron de pérdida sensorial (43%), hiperalgesia mecánica (33%) e hiperalgesia térmica (23%). Se observó una correlación entre dolor neuropático y perfil de pérdida sensorial ($r=0,548$; $p=0,002$).

En 2017, **Devigili y cols.** [168] realizaron un estudio prospectivo para estudiar si el dolor era o no de tipo neuropático en una cohorte de pacientes con **enfermedad de Gaucher tipo 1**. Además de la exploración neurológica,

los cuestionarios DN4 y NPSI, el estudio NCS y la biopsia cutánea, utilizaron el dispositivo QST TSA-2001 (en 17 pacientes) con el que se obtuvieron los siguientes resultados: un aumento del CDT con sensación de quemazón o pinchazos en vez de frío (*errata sensation*) y MDT patológico en los 17 pacientes; WDT patológico en 9 pacientes; PHS patológicas en 14 pacientes y PPT patológico (hiperalgesia dolorosa a la presión) en 6 pacientes.

Trece pacientes fueron sometidos tanto a QST como biopsia. Todos ellos presentaron QST patológico, de los cuales 7 presentaron biopsia patológica tanto en pierna distal como en muslo proximal, mientras que los otros 6 pacientes sólo presentaron biopsia patológica en muslo proximal pero normal en pierna distal.

Se encontró una correlación inversa significativa entre la IENFD y el CDT tanto a nivel distal como proximal (coef. Pearson=0,7 en pierna distal y 0,77 en muslo proximal), pero no se encontró correlación entre dolor y IENFD ni entre dolor y el genotipo GBA.

4.10. Estudios en NFP asociada a otras enfermedades

Sólo el estudio de **Lim y cols.** [169] realizado en Corea, reporta la asociación entre el **síndrome de piernas inquietas** (SPI) idiopático y las anomalías de las fibras pequeñas somáticas y autonómicas mediante QST y QSART. Se utilizó el dispositivo sensorial asistido por computadora (CASE IV) para analizar la percepción térmica cutánea. Los valores WDT en pies y manos fueron mayores en pacientes con SPI que en controles sanos, pero el valor CDT sólo fue más alto en pies de pacientes con SPI que en controles ($p < 0,001$), mientras que en manos no fue significativo. La gravedad del SPI en los pacientes no muestra correlación significativa ni en WDT ni CDT en de manos o pies. Según los resultados QSART, no hubo diferencias significativas entre pacientes y controles, ni tampoco entre la gravedad del SPI y función de fibras pequeñas.

Por ello, los autores apuntan a la posibilidad de que estas pruebas no presenten una buena capacidad discriminadora para la gravedad del SPI porque los síntomas de este síndrome no son resultado directo de una alteración periférica de la modulación sensorial.

El estudio de **Bénistan y cols.** [170] analiza los componentes del dolor en pacientes con **síndrome de Ehlers-Danlos hiper móvil** (hEDS), de 34 familias diferentes. Todos los pacientes sufrían de dolor crónico. Además del examen clínico y de la evaluación del dolor mediante el BPI, escala NRS, QDSA, escala VAS, DN4 validado, NPSI (para los pacientes con neuropatía) y escala HAD,

se aplicó QST en el área de la articulación más dolorosa según el paciente. Las sensaciones térmicas y el dolor se evaluaron con un termotest Somedic. Se observó hipoestesia a la estimulación térmica en 9/35 pacientes (26%) al comparar la articulación más dolorosa con la articulación contralateral. La hipoestesia por calor fue la más frecuente. No se observó hiperalgesia térmica. Otros resultados del estudio son el aumento significativo del dolor después de 10 aplicaciones consecutivas de filamento de Von Frey y la asimetría en el umbral de percepción vibratoria.

Los autores subrayan el retraso en el diagnóstico de hEDS a pesar de una temprana inestabilidad articular dolorosa, que evoluciona desde la infancia, y la necesidad de utilizar los nuevos criterios diagnósticos de 2017 para distinguir el hEDS de otros dolores disfuncionales.

Sólo un estudio, retrospectivo y unicéntrico, realizado por **Billig y cols.** [171], analiza si QST permite diferenciar entre pacientes con síndrome de **taquicardia postural o taquicardia ortostática postural** (POTS) y sujetos sanos. En este trabajo, retrospectivo y unicéntrico, el 36,67% mostraron un resultado QST patológico. Se detectaron diferencias entre pacientes con POTS y sanos en todos los parámetros de temperatura (CDT, CPT, HPT, WDT y TSL) y PHS (sensación de calor paradójico), también en MDT y CDT. Por el contrario, no hubo diferencias entre ambos grupos en MPT. Los resultados de Se, Sp y exactitud diagnóstica de la IENFD (100%, 81,3% y 90%, respectivamente) fueron más altos que los de QST (53,9%, 75% y 63,3%, respectivamente). Estos mismos parámetros para los signos clínicos fueron 85,7%, 68,8% y 76,7%, respectivamente. A pesar de ello, los autores proponen una combinación de QST y signos clínicos en pacientes con POTS con sospecha de tener NFP antes de ser sometidos a una biopsia.

Sólo se ha localizado un artículo original sobre el uso de QST para la valoración de NFP en pacientes con **covid** que cumpliera los criterios de inclusión de esta revisión [172]. En el estudio se empleó el dispositivo NerveCheck para evaluar a pacientes con covid severo ingresados en un hospital. Además, se reevaluaron estos pacientes al año. Durante el ingreso, casi la mitad de los pacientes presentó dolor neuropático y entumecimiento, el 81% presentó alteración en los parámetros VDT, WDT y CDT, en el 50% se detectó alteración del CPT. Al año, se observó una mejoría significativa en VDT y WDT, mientras que el CDT permanecía sin cambios. Tampoco se observó reducción en el porcentaje de pacientes que presentaba dolor neuropático, entumecimiento, ni alteración en los reflejos tendinosos, ni en el número de pacientes con alteración del CDT ni de HPT en la cara.

Los pacientes que desarrollaron covid persistente tenían características similares a aquellos que no lo desarrollaron, incluyendo similares valores en los parámetros del QST. VDT, WDT y CDT no cambiaron de forma significativa en los pacientes con covid persistente a lo largo de los 12 meses de seguimiento. Entre aquellos pacientes que tenían diabetes se observó que los umbrales sensoriales en QST estaban alterados y que no mejoraron durante el tiempo de seguimiento.

En este estudio no se ha encontrado relación entre la presencia o severidad de la neuropatía y el desarrollo de covid persistente.

4.11. Estudios centrados en la calidad de vida

Se han encontrado dos estudios observacionales unicéntricos que reportan calidad de vida de los pacientes con NFP ([33] [35]). Estos estudios provienen de Países Bajos (Bakker 2014) y Taiwán (Lin 2015). Los instrumentos de calidad de vida utilizados fueron múltiples: la versión holandesa del SF-36 y la escala VAS del dolor en el estudio de Bakkers y cols. [33]; y el *WHO Quality of Life-BREF* (WHOQoL), el *European Quality of Life-5 Dimensions* (EQ-5D) y la versión breve de la valoración del dolor del BPI-SF en el estudio de Lin y cols. [35].

El estudio de **Bakkers y cols.** [33] pretende determinar la calidad de vida de pacientes con diagnóstico definitivo de SFN y comparar los resultados con los datos de la población holandesa sana. Todos los dominios SF-36 proporcionaron puntuaciones más bajas en los pacientes que en la población sana ($p < 0,0001$). No se observaron diferencias entre los subgrupos SFN idiopática y SFN no idiopática en todos los dominios, excepto dos (dolor corporal y percepción general de la salud). La puntuación media del dolor corporal fue menor en el subgrupo de SFN idiopática.

Todas las puntuaciones de la escala VAS del dolor, el cambio en el patrón de sudoración, la boca seca y la edad fueron los predictores más fuertes del componente físico del SF-36, y explicaron el 32% de la disminución de la calidad de vida.

Lin y cols. [35] estudiaron la relación entre aspectos específicos de la calidad de vida y los parámetros clínicos utilizados para evaluar el daño motor, sensorial y autonómico en pacientes con polineuropatía. Compararon la calidad de vida de estos pacientes con datos de la población taiwanesa sana. Aplicaron los cuestionarios WHOQoL, EQ-5D y BPI-SF, además de realizar NCS, QST y biopsia cutánea con determinación de la IENFD.

Los autores constataron una reducción significativa en la calidad de vida en los pacientes con polineuropatía en comparación a los controles, especialmente en los dominios físico y psicológico del WHOQoL. Sólo los parámetros asociados a NFP presentaron una relación significativa con todos los dominios del WHOQoL, mientras que los parámetros asociados a neuropatía de fibra gruesa fueron independientes de la calidad de vida. El deterioro de la calidad de vida se correlacionaba con los marcadores de NFP, tanto con los umbrales de temperatura en pie y mano en QST como con la IENFD. Cuando se combinaron los resultados del QST y biopsia para hacer el diagnóstico de NFP, los pacientes con NFP presentaban valores inferiores estadísticamente significativos en todos los dominios del WHOQoL. El análisis de regresión múltiple mostró que el umbral de detección de calor en el dorso del pie mantenía una correlación lineal con los parámetros físicos, psicológicos y sociales, mientras que la IENFD sólo se correlacionaba con la severidad del dolor en el BPI-SF.

4.12. Valoración de la calidad metodológica de los artículos originales de termotest/QST

Para los dos estudios de fiabilidad diagnóstica, el uso de la herramienta QAREL puso de manifiesto la escasa información aportada en relación al cegamiento que afecta a los cinco tipos diferentes de cegamiento, inter e intraobservador, cegamiento diagnóstico, clínico y de otras pruebas. Para los 5 ítems la respuesta fue “no está claro si se cumple”. Por el contrario, se considera adecuada la representatividad de los sujetos y de los evaluadores, también la estabilidad en el tiempo, el orden en que se realizaron las pruebas a los pacientes en ambos estudios, así como las técnicas estadísticas empleadas para el análisis de los resultados y la elección y realización de las pruebas diagnósticas.

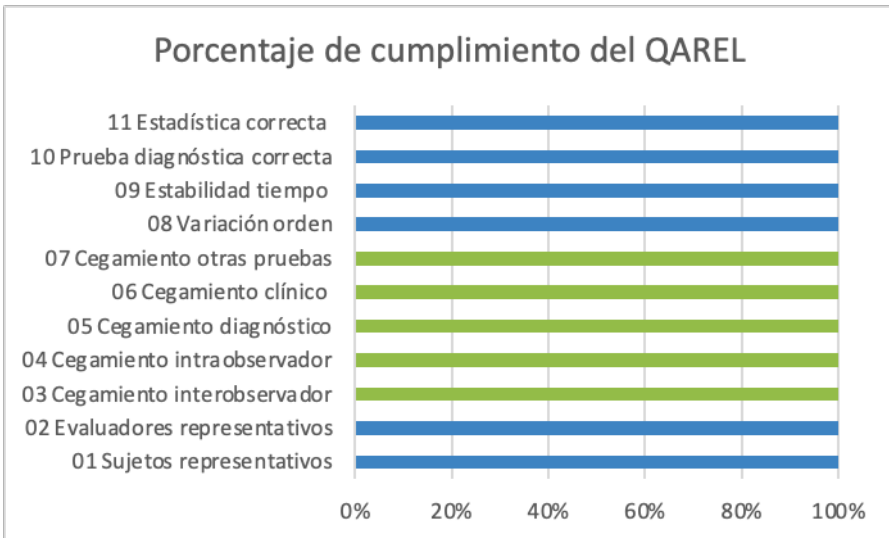
En la tabla 8 y figura 1 se muestran los resultados del grado de cumplimiento de las preguntas del cuestionario QAREL de los 2 artículos estudiaron la fiabilidad de los QST, ambos en pacientes con diabetes.

Tabla 8. QAREL. Resultados del cumplimiento de los dos estudios de fiabilidad del QST.

	Pfau [139]	Ponirakis [140]
01 Sujetos representativos	sí	sí
02 Evaluadores representativos	sí	sí
03 Cegamiento interobservador	nc	nc
04 Cegamiento intraobservador	nc	nc
05 Cegamiento diagnóstico	nc	nc
06 Cegamiento clínico	nc	nc
07 Cegamiento otras pruebas	nc	nc
08 Variación orden	sí	sí
09 Estabilidad tiempo	sí	sí
10 Prueba diagnóstica correcta	sí	sí
11 Estadística correcta	sí	sí

nc=no está claro si se cumple el criterio; sí=sí se cumple.

Figura 1. Calidad metodológica de los estudios de fiabilidad según el checklist QAREL.



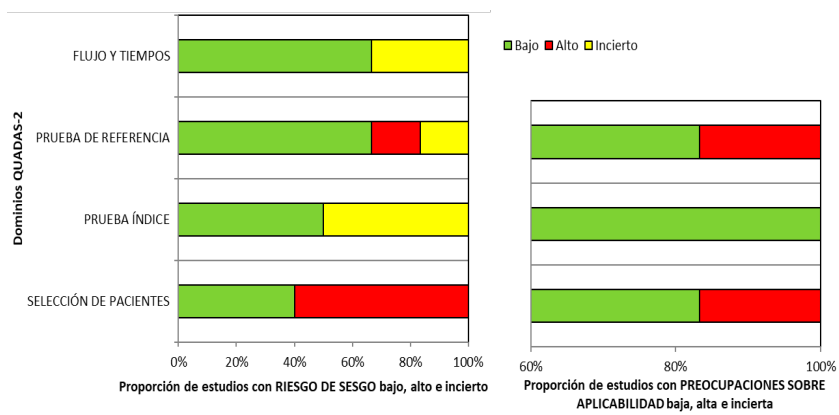
En cuanto a la calidad de los diez estudios de efectividad diagnóstica del QST, destaca el riesgo alto o incierto en la prueba de referencia, siendo el riesgo bajo sólo en dos estudios [104, 149]. El ítem de flujo y tiempos es el que menos riesgo de sesgo ha presentado en los artículos seleccionados, siendo incierto sólo en uno de ellos [171].

En la tabla 9 y figura 2 se muestran los resultados del grado de cumplimiento de las preguntas del cuestionario QUADAS-2 de estos artículos.

Tabla 9. QUADAS de los estudios de efectividad diagnóstica.

	SELECCIÓN DE PACIENTES	PRUEBA ÍNDICE	PRUEBA DE REFERENCIA	FLUJO Y TIEMPOS
Ponirakis y cols. [140]	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo
Ponirakis y cols. [156]	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo
Potockova y cols. [158]	Incierto	Bajo	Alto	Bajo
Guo y cols. [159]	Incierto	Bajo	Alto	Bajo
Billig y cols. [171]	Alto	Alto	Incierto	Incierto
Bakkers y cols. [149]	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Devigili y cols. [104]	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Blackmore y cols. [150]	Incierto	Bajo	Alto	Bajo
Fabry y cols. [151]	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo
Lefaucheur y cols. [153]	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo

Figura 2. Calidad metodológica de los estudios de exactitud diagnóstica según el checklist QUADAS-2.



4.13. Estudios sobre perspectivas de pacientes

Los estudios con diseños cualitativos encontrados en la literatura informan de cómo los pacientes con neuropatía perciben, sienten y hablan de sus cuerpos y enfermedades. La NFP impacta de forma negativa en la calidad de vida de las personas afectadas por esta condición de salud, que se enfrentan a complicaciones no sólo en la dimensión física sino también en lo emocional, social y funcional.

En este apartado se describen los resultados principales de dos revisiones y metasíntesis cualitativas, y de ocho estudios primarios cualitativos realizados en diversos contextos sociales y culturales con diferentes sistemas de prestación de servicios de salud. Los resultados se informan como un resumen descriptivo de la evidencia encontrada. Se han localizado cuatro estudios (2 revisiones sistemáticas y 2 estudios primarios) que proporcionan datos sobre las experiencias de los pacientes que desarrollan CIPN, tres estudios en pacientes con diabetes, un estudio de pacientes con neuropatía periférica, un estudio de personas con VIH, y un estudio de personas con NFP idiopática. No se ha hallado ningún estudio que recogiera las experiencias en cuanto a técnicas diagnósticas, uso de QST y de termotest.

Dos revisiones sistemáticas con metasíntesis cualitativa integran los resultados de estudios cualitativos sobre los síntomas que experimentan los pacientes adultos con CIPN [173, 174], un efecto secundario común derivado de algunos tratamientos quimioterápicos.

La revisión de **Tanay y cols.** [173], publicada en 2016, aporta una síntesis de 5 estudios cualitativos realizados en los EE.UU. que muestran la dificultad de describir la experiencia sintomática de la CIPN. Los síntomas son vagos (“ardor severo en la yema de los dedos”, “caminar sobre brasas”). En algunos casos, la CIPN fue inesperada y consecuentemente angustiosa. La percepción del riesgo de la CIPN parece menos importante en el contexto del diagnóstico de cáncer. Los pacientes sintieron dificultades en las actividades domésticas, laborales y de ocio. Los autores señalan la necesidad de más estudios fuera de los EE.UU., para centrarse en los enfoques de comunicación de riesgo de CIPN por parte de los profesionales de la salud, la comprensión y percepción del paciente del riesgo e intervenciones para promover la detección temprana de la CIPN.

La revisión de **Kim y cols.** (2023) [174] incluye 13 estudios cualitativos y sintetiza los resultados de los efectos de la CIPN en las vidas de las personas afectadas de cáncer. Se realizaron cuatro estudios en EE.UU., tres en Suecia, dos en Reino Unido y uno en Australia, Japón, Hong Kong y Holanda. Ocho de los 13 estudios incluyeron pacientes con cáncer de mama. Los fármacos neurotóxicos más utilizados fueron taxano y platino. De esta revisión se

desprenden tres temas principales. El primer tema se refiere a una vida dura y desafiante ante la presencia de síntomas desconocidos que nunca antes habían sentido y que interrumpen la vida cotidiana. El segundo tema se relaciona con la idea de que a pesar de que la CIPN es una condición dolorosa para los pacientes, sólo ellos entienden su gravedad debido a que los síntomas no son observables o visibles para los demás. Muchos pacientes no recibieron información adecuada sobre la CIPN previamente y vivían en la incertidumbre de no saber si los síntomas podrían empeorar o durar. El tercer tema ilustra la transición a una nueva forma de vida. Como los pacientes se dieron cuenta de que los síntomas no podían ser eliminados completamente, idearon estrategias de afrontamiento (por ejemplo, planificar actividades, intervenciones farmacológicas, masajes, calzado adaptado, uso de ayudas para caminar, etc.) e intentaron adaptarse a una vida alterada por la neuropatía y aceptar la CIPN como algo normal de sus vidas.

En la literatura se han localizado dos estudios cualitativos actuales no incluidos en ambas revisiones: el de **Roed y cols.** (2024) [175] y el de **Storey y cols.** (2024) [176]. El trabajo de Roed y cols. [175] explora las experiencias de supervivientes de cáncer hematológico con CIPN mediante 12 entrevistas semiestructuradas en Dinamarca. Los resultados muestran que supervivencia no es igual a bienestar por las consecuencias de la CIPN. De las entrevistas realizadas, se identifican cuatro temas principales: la sensación difusa y contradictoria imposible de ignorar en la vida cotidiana, el no sentirse bien o recuperado a pesar de estar curado, el vivir con la CIPN pese a las limitaciones y la CIPN como compañera invisible hace que los participantes se sientan solos. Aunque los participantes informaron a los profesionales de los síntomas de la CIPN, expresaron no sentirse escuchados y recibieron escasa consultoría o ayuda para manejar sus síntomas.

Las personas entrevistadas tuvieron dificultades para expresar en palabras la sensación de CIPN. Otros usaron estos calificativos “extraña y rara”, y algunos no pudieron comunicar lo que se siente. Descripciones aportadas en las entrevistas fueron: dedos de las manos y los pies congelados, manos hinchadas y quemadas por el sol, entumecimiento, ardiendo, etc. Debido a las restricciones debidas a la CIPN (limitaciones físicas y reducción de habilidades motrices finas), los participantes se sintieron enfermos a pesar de estar curados. Los cambios también afectaron a su bienestar psicológico y social. Algunos entrevistados señalaron aceptar el dolor como parte de la vida cotidiana. También se informan enfoques diferentes para manejar la CIPN y ajustes de la vida cotidiana para minimizar su impacto negativo. Los hallazgos de este estudio mostraron que los sobrevivientes de cáncer hematológico experimentaron la CIPN como una desventaja de ser curados.

El trabajo de Storey y cols. [176] describe las experiencias con la NFP entre las supervivientes de cáncer de mama en etapa temprana (estadio I-III) y con diabetes. Este estudio forma parte de una investigación más amplia que examina los factores asociados con el deterioro cognitivo relacionado con el cáncer en supervivientes de cáncer de mama y colorrectal en hombres y mujeres. En el estudio se llevan a cabo 11 entrevistas a mujeres que describieron los síntomas de la neuropatía y su impacto en el funcionamiento físico y la calidad de vida.

La mayoría de las mujeres dice experimentar síntomas en extremidades superiores e inferiores, especialmente en los dedos de las manos y de los pies. Algunas participantes describieron el dolor neuropático como algo que existía “en todas partes” y expresaron una diversidad de síntomas: entumecimiento, dolor, sensación de congelación, picazón u hormigueo, dolor punzante o sacudida. La intensidad de los síntomas se mostraba desde mínima a grave.

Algunas participantes comunicaron no tener impacto de los síntomas de neuropatía en el funcionamiento físico. Sin embargo, la mayoría informó de efectos de distinta magnitud que se manifestaron en la limitación de tres áreas: las tareas diarias (conducir, cocinar, tareas del hogar, escribir, vestirse, etc.), los pasatiempos (costura, hacer rompecabezas, tocar el piano, pintar, andar en bicicleta, etc.) y la responsabilidad laboral (escribir, uso del ordenador o realizar otras tareas que requerían fuerza en las mano o destreza en dedos). Algunas entrevistadas tuvieron que jubilarse o abandonar su puesto de trabajo. El impacto en la calidad de vida se describió de forma variable, algunas personas mostraron centrarse en los esfuerzos de adaptación. Se describieron varias estrategias para gestionar los síntomas de la NFP, entre ellas tomar medicamentos, la participación en actividades no farmacológicas, el uso de ropa y calzado cómodo.

Se han encontrados **tres estudios cualitativos** [177-179] sobre las percepciones de los pacientes con neuropatía diabética.

El estudio de **Gok Metin y cols.** [177] (2018), realizado en el servicio de endocrinología de un hospital universitario en Turquía, incluye a 14 pacientes (8 mujeres y 6 hombres) con un diagnóstico de polineuropatía diabética, con antecedentes de síntomas de neuropatía de al menos 6 meses de duración y con antecedentes de diabetes durante al menos 12 meses, con síntomas en manos y pies y dificultades para caminar. En el estudio se hallaron cuatro categorías principales: las restricciones significativas de las funciones físicas (caminar, permanecer de pie durante mucho tiempo, levantar cargas, subir escaleras o realizar ejercicio), las dificultades con las rutinas diarias (incapacidad para cumplir los roles familiares, menor productividad en el trabajo, problemas cognitivos, problemas relacionados con el sueño, la vida sexual), las limitaciones

sociales (no salir de casa y no participar en la actividad social o de ocio) y el impacto psicológico (cambios emocionales significativos y duraderos, ansiedad, miedo, ira y preocupación). El dolor crónico afectó a todas las dimensiones de la vida en este perfil de pacientes.

El trabajo de **Kanera y cols.** (2019) [178] pretende conocer las experiencias personales respecto a la percepción de los miedos potenciales y a las estrategias de afrontamiento relacionadas con la neuropatía diabética dolorosa de pacientes adultos diagnosticados de diabetes tipo 2 y neuropatía periférica (de moderada a grave y con discapacidad de moderada a grave debida al dolor) de una clínica ambulatoria especializada en neuropatía diabética en Países Bajos (Centro médico de la Universidad de Maastricht). Se realizaron tres grupos focales. En el análisis de los datos se identificaron temas relacionados con el dolor y molestias físicas (por ejemplo, llagas, insomnio y fatiga), limitaciones relativas a la marcha, inestabilidad, desplazamientos; y los miedos específicos a la hipoglucemia, al aumento del dolor, al agotamiento total, a tener caídas, a la pérdida de identidad y a ser valorados negativamente por los demás. Para afrontar estos miedos se describieron estrategias de evitación, permanencia activa, distracción y aceptación o renuncia.

El estudio de **Vogel y col.** (2020) [179] pretende explorar, mediante 17 entrevistas individuales, el impacto de la polineuropatía diabética y sus síntomas en la calidad de vida de los participantes reclutados de una gran cohorte de pacientes de un estudio poblacional en Dinamarca. Diez de diecisiete participantes estaban diagnosticados de polineuropatía diabética dolorosa. La mayoría de los participantes con polineuropatía diabética experimentó síntomas en los pies y los términos expresados más comunes son: entumecimiento, hormigueo, pesadez, sensibilidad, picazón, inquietud.

En el grupo neuropatía dolorosa todos los participantes tuvieron síntomas en los pies, algunos también en piernas, brazos y manos. Los términos expresados frecuentemente son: doloroso, pinchazo, hormigueo y entumecimiento (estos 2 últimos de forma constante). También expresaron sentirse cansados y con falta de energía, y emocionalmente afectados (desesperanza, frustración, irritabilidad, tristeza, vergüenza, pérdida). Algunos usaron gestos para demostrar puntos de dolor e imitar sensaciones como disparos pinchazos y ondas de dolor. Las funciones físicas como estar de pie, caminar, subir escaleras, hacer ejercicio se vieron afectadas y tuvieron una gran influencia en la vida doméstica, laboral y actividades de ocio de los participantes.

La polineuropatía diabética y los síntomas dolorosos de la misma pueden exacerbar significativamente la carga de enfermedad de la diabetes tipo 2. Según

este estudio, algunos pacientes con multimorbilidad construyen una jerarquía de sus enfermedades, es decir, priorizan las enfermedades de acuerdo con la importancia percibida.

En cuanto a la neuropatía periférica, **un estudio** de las autoras Alkandari y Hollywood [180], publicado en 2023, pretende conocer las experiencias de personas que viven con neuropatía. Para ello se realizan 25 entrevistas semiestructuradas a personas seleccionadas en una clínica hospitalaria de Kuwait. Los principales síntomas experimentados que se informaron fueron neuromusculares. Las quejas más frecuentes fueron dolor físico en los pies, manos, extremidades, espalda, pierna y rodillas, así como entumecimiento y hormigueo. Los sujetos tuvieron trayectorias de tratamiento y atención similares a pesar de las diferencias en la presentación de sus quejas. El circuito experimentado por los pacientes desde las clínicas primarias hasta el hospital nacional de neurología refleja las debilidades del sistema médico y administrativo en la atención a la neuropatía periférica.

A partir de los datos de los entrevistados, se identifican tres temas principales [180]: (a) las creencias respecto a la eficacia percibida de los tratamientos para el dolor y la búsqueda de terapias complementarias y alternativas como la terapia Sujok y la acupuntura; (b) las principales barreras en el manejo del dolor referidas a los efectos secundarios de la medicación, la actitud de los profesionales, la duración limitada en sus consultas y la falta de información y el acceso a la asistencia sanitaria; (c) y el impacto negativo de los síntomas en la calidad de vida, en la vida laboral, familiar y social. Las consecuencias físicas y psicológicas reportadas son la falta de sueño, los cambios de humor y la ansiedad. Algunos pacientes señalaron que la incomprensión de su condición de salud por parte de otras personas les llevó a la soledad y aislamiento social. Los resultados del estudio reflejan un espacio amplio de mejora de los tratamientos actuales y del manejo de la neuropatía diabética.

La DSPN puede ser una complicación del virus o de los tratamientos antirretrovirales neurotóxicos, como los inhibidores de la transcriptasa inversa, y es frecuente en personas con VIH. En este contexto el estudio de **Scott y cols.** [181], publicado en 2020, pretende comprender la experiencia y el impacto del dolor neuropático de las personas con VIH en Reino Unido. Se realizaron 26 entrevistas a personas con VIH que presentan dolor la mayoría de los días durante al menos 3 meses, con una intensidad media y una interferencia de más de 4 puntos en una escala de 0-10. La muestra incluyó 14 hombres y 12 mujeres; 24 participantes recibieron terapia antirretroviral prescrita, y la mayoría autoinformó de la supresión viral efectiva. La mayoría estaban desempleados y vivían solos.

Las personas entrevistadas informan que la caracterización del dolor neuropático es compleja, incluyendo su naturaleza inusual. Algunas personas señalaron una sensación en sus pies como extraños o desconectados de su cuerpo, y la falta de claridad diagnóstica.

Se describe el impacto del dolor en el estado de ánimo (tristeza, ansiedad, ira, frustración, culpa y asco), las actividades diarias y de funcionalidad (limitaciones para caminar, miedo a las caídas, dormir). Todo ello, según las personas entrevistadas, está interconectado entre sí. Se expresa cómo el dolor interrumpe las relaciones sociales y amenaza la inclusión social.

Los participantes reflejan los esfuerzos por obtener el alivio del dolor, incluyendo los intentos de “agotar todas las opciones”, y un éxito limitado en la búsqueda de un alivio duradero.

Se describe cómo el dolor es uno de los muchos problemas que afectan a los participantes que tienen que luchar con múltiples síntomas en relación al VIH y la terapia antirretroviral (ART) como fatiga, problemas gastrointestinales, tinnitus, dificultades de memoria y concentración. Para algunas personas entrevistadas el dolor sirvió como un recordatorio angustioso del VIH, una necesidad de tomar ART y de su propia muerte y/o pérdida de seres queridos por VIH. Según las personas entrevistadas, el estigma del VIH limita la comunicación del dolor a los demás, que tiende a expresarse en un círculo muy cercano de personas conocedoras de su estado serológico. Las personas entrevistadas señalaron que su cuidado no estaba unificado en un sistema de salud fragmentado.

El trabajo de **Damci y cols.** [182], de 2022, realiza 4 grupos focales con participantes diagnosticados de NFP idiopática en un centro médico de la Universidad de Maastrich para comprender la experiencia de vivir con la NFP y el dolor crónico. Según los datos cualitativos, se encuentran cuatro temas principales: la valoración de dolor, el afrontamiento de la NFP, el entorno social, laboral y de salud y finalmente el cambio de identidad.

Los participantes señalaron que el dolor neuropático en la NFP se acompañaba de otras quejas, principalmente síntomas de la disfunción autonómica. A los participantes les resultó difícil determinar si estas quejas estaban relacionadas con la NFP. Según ellos, los médicos generales o especialistas no pudieron ayudarles a responder a estas preguntas. También se mencionaron pensamientos negativos relacionados con el aumento del dolor y las consecuencias negativas en la realización (o no) de ciertas actividades. Según los participantes, el dolor tiene un impacto en las actividades diarias (por ejemplo, bañarse, cocinar, limpiar), en ciertas actividades domésticas o de ocio (ciclismo, vacaciones activas), sociales con los amigos, o laborales (cambio o abandono del trabajo).

Las estrategias de afrontamiento propuestas fueron la planificación de las actividades diarias y la distracción. También se mencionaron diferentes estados de ánimo negativos, y más de la mitad de los participantes mencionaron experimentar miedo, como el miedo a tener una discapacidad en el futuro (ser dependiente de la silla de ruedas, la incapacidad de caminar, o tener menor actividad) y el miedo a un aumento del dolor.

Como resultado de los grupos focales, se identificó una falta de comprensión en el entorno social y laboral, la falta de comprensión de los profesionales de la salud, el retraso en la identificación de que las quejas expresadas por estas personas podían estar explicadas por la NFP. Las restricciones de la vida cotidiana provocaron un cambio gradual en la identidad de las personas afectadas por la NFP.

4.14. Valoración de la calidad de los estudios cualitativos

La calidad de los 8 estudios cualitativos incluidos en el informe se ha evaluado con las preguntas establecidas en la herramienta CASPe (anexo 3). La herramienta CASPe aborda diferentes aspectos en un estudio cualitativo, como la definición clara de los objetivos de la investigación, la metodología, la selección de la muestra, las técnicas de recogida de datos, los aspectos éticos, el rigor en el análisis de datos y la exposición de los resultados.

Los resultados de la evaluación de la calidad de los estudios informan de que en general, la calidad de los estudios parece aceptable. Todos los estudios han definido de forma clara los objetivos de investigación, han sido congruentes con la metodología cualitativa, y el método de investigación ha sido adecuado para alcanzar los objetivos, aunque en tres estudios la información proporcionada ha sido limitada o insuficiente. En la evaluación destaca que ningún estudio cualitativo muestra información acerca del proceso de reflexividad, del rol del investigador en el proceso de investigación, el sesgo potencial, y tampoco se refleja si ha podido haber una reformulación de la pregunta, objetivos de investigación, estrategia de muestreo, etc.

Respecto a otros ítems CASPe, sólo en un estudio no se informa de los aspectos éticos. El resto de artículos informan del consentimiento informado, confidencialidad o aprobación del comité de ética. Un estudio informa, pero de forma limitada, del análisis riguroso de los datos. La pregunta de la herramienta CASPe con respuesta más variable ha sido la aplicabilidad de los resultados de

investigación. En 3 estudios no se da respuesta afirmativa a esta pregunta. En el resto se describe la implicación en la práctica clínica o áreas potenciales de investigación.

4.15. Revisiones Sistemáticas y guías

Se han incluidos cuatro revisiones sistemáticas [145, 183-185] y una guía [186], que estudian el uso de termotest o QST en pacientes con NFP.

Moloney y cols. [145] publicaron una revisión sistemática sobre la fiabilidad del QST térmico con el objetivo de actualizar el conocimiento existente en relación a dicha fiabilidad, partiendo de la hipótesis de que había mejorado sustancialmente desde otra revisión anterior de 2004 [134].

El término fiabilidad era entendido como la consistencia de una medición a través del tiempo, de los pacientes y observadores y el grado en que dichas mediciones están libres de errores. Una adecuada fiabilidad en la medición es un requisito imprescindible para que la prueba tenga utilidad clínica y pueda considerarse en la toma de decisiones clínicas [187]. La fiabilidad del QST también influye en que se determine el perfil sensorial correcto del paciente.

Para ello, realizaron una búsqueda de artículos originales publicados entre enero de 1990 y mayo de 2010, en PubMed, Embase, CINAHL, Web of Science, Science Direct y Cochrane Library Reviews y a partir de una búsqueda manual en las referencias de los artículos encontrados. Tras un proceso de cribado aplicando criterios de inclusión y exclusión, finalmente incluyeron 21 artículos que fueron analizados a texto completo utilizando el checklist QAREL. Sólo 5 estudios fueron considerados de alta calidad. Se destaca la importancia de estandarizar los métodos y el entrenamiento de los profesionales que realizan los QST y se señala que la falta de información sobre los evaluadores, las zonas corporales donde se aplica el QST, y el cegamiento o no en la interpretación de los resultados limitan la aplicabilidad de la prueba. Además, se reconoce que las diferencias en las poblaciones estudiadas limitan su validez externa. De hecho, en algunos estudios la población era diabética, mientras que en otros no se reconoce ninguna patología y para algunas patologías de interés, no se encontraron estudios.

Los estudios incluidos en esta revisión analizaban sobre todo la fiabilidad en los umbrales de detección de temperatura, más que los umbrales de dolor a la temperatura. Los factores ambientales y la estandarización de las instrucciones son considerados elementos clave en la fiabilidad. El cegamiento, que resulta de

gran importancia en la fiabilidad de una prueba diagnóstica, sólo fue recogido en 4 estudios, y la aleatorización de los protocolos sólo se explicitó en 3 estudios. No se encontró relación entre el intervalo de tiempo entre la realización de los tests y la fiabilidad.

La diversidad de estimadores para expresar la fiabilidad no permitió realizar meta-análisis de los datos. El ICC se consideró el estadístico más apropiado siempre que estuviera acompañado de una medida de precisión. Se encontró una gran variabilidad entre estudios tanto en los resultados como en los estimadores utilizados para mediar la fiabilidad, y por este motivo los autores reconocieron la dificultad para establecer conclusiones definitivas, pero, en resumen, consideraron que la fiabilidad de los CDT y WDT era adecuada y la de CPT y HPT era de adecuada a buena, aunque si sólo se consideraban los cinco estudios de alta calidad, la fiabilidad de estos dos últimos parámetros era buena. No se encontraron diferencias en función del método aplicado (límites vs niveles) para realizar los QST.

Entre las limitaciones de esta revisión sistemática, los autores mencionaron la inclusión sólo de estudios publicados porque esto podía conducir a una sobreestimación de la fiabilidad. Además, sólo consideraron los publicados en inglés y en las últimas dos décadas.

Bakkers y cols. [183], ante la ausencia de guías clínicas sobre el uso de los tests que estudien los umbrales de temperatura como herramienta para el diagnóstico de NFP, realizaron una revisión sistemática, que fue publicada en 2013. La búsqueda para esta revisión se realizó en Medline, Embase y la Cochrane Library, y consideraron publicaciones sólo en inglés, desde enero de 1960 hasta abril de 2011. Tras un proceso de cribado de los artículos, seleccionaron 149 en los que se describía el procedimiento o principios técnicos de dichos tests diagnósticos.

En esta revisión sistemática se demuestra la variabilidad existente en el uso de los TTT, empleados tanto en pacientes como en sujetos sanos, de diferentes rangos de edad; además, se constata la existencia de múltiples algoritmos, el uso de MLE o MLI, los diferentes equipos empleados y contextos muy variables de aplicación de los algoritmos. Las **variables relacionadas con el dispositivo**, como la utilización de termómetros de diferentes tamaños (los de mayor tamaño presentaron umbrales menores), influyeron en los resultados.

También influyeron las **variables relacionadas con los sujetos de estudio**. En algunos estudios encontraron que a medida que se incrementaba la **edad**, aumentaba el umbral de temperatura. Las **mujeres** presentaron mayor

sensibilidad al estímulo térmico que los hombres, lo que podría ser debido a las diferencias en altura y peso. Por el contrario, no se encontraron diferencias en los umbrales de detección de temperatura según la etnia, pero sí hubo diferencias en el umbral de detección de dolor. Además, los TTT no son pruebas objetivas y observaron que algunos factores podían influir en los resultados. Entre ellos, la concentración de los pacientes en el momento de realizar la prueba, que resulta esencial para obtener unos resultados fiables. Además, se necesita que la función cognitiva del paciente esté preservada pues una reducción en ésta influye en los umbrales de frío mientras que parece no influir en los de calor. El ruido del dispositivo puede ser un factor de distracción, el silencio parece fundamental para minimizar la variabilidad intra-sujeto. La falta de sueño puede reducir los umbrales de dolor al calor y frío.

En esta revisión, los autores encontraron que ambos métodos, MLE y MLI, mostraban una sensibilidad similar, pero el de niveles alcanzaba un mayor grado de reproducibilidad por lo que era más utilizado, a pesar de que el MLI requería menos tiempo para su aplicación. Cuando se aplica el MLE, una mayor duración del estímulo lleva a umbrales inferiores de dolor al calor. También esta revisión permitió encontrar que un intervalo de tiempo entre estímulos inferior a 1 minuto conducía a una percepción más tardía del siguiente estímulo, y que, tras estímulos repetidos, es posible que se produzca habituación, especialmente cuando se evalúa el dolor al calor.

La tasa de cambio de temperatura durante la prueba afecta a los umbrales (una mayor tasa lleva a un aumento en el umbral) en el MLI. Además, grandes tasas de cambio de temperatura también se han asociado a incrementos en la variabilidad intra-sujeto. Cuando las tasas de cambio de temperatura están por debajo de 1°C/s se puede producir una habituación a los umbrales de calor.

La temperatura basal de los termodos influye en los umbrales de temperatura. Así, un termodo a 30°C lleva a una mejor detección de temperaturas en descenso y uno más caliente (a 35°C) permite una mejor detección de los incrementos de temperatura, pero también incrementa los valores umbrales absolutos.

Los autores no encontraron mucha información sobre la influencia de la temperatura ambiente. Sin embargo, entornos muy fríos (<10°C) o calientes (>25°C) modifican la temperatura de la piel y la percepción de los umbrales de frío y calor.

Sobre la influencia de la temperatura de la piel en los resultados del TTT, pocos estudios han investigado este aspecto. Parece que una temperatura entre

25-35°C tendría una influencia muy pequeña en el estudio del dolor al calor y umbrales de temperatura. También influye la zona de estudio, siendo los pies, generalmente, menos sensibles que las manos; en la cara, los labios parecen la zona de mayor sensibilidad. La piel con pelo es más sensible al dolor mientras que la piel sin pelo es más sensible a la detección de calor y frío.

En esta revisión también se constató la utilización de diferentes variables para el estudio de la **reproducibilidad** de los TTT. Algunos estudios calcularon el coeficiente de repetibilidad y observaron un amplio rango de valores, de 0,54 a 10,6 °C; otros estudiaron la fiabilidad del test mediante el ICC, que también presentó una variación considerable, de 0,32 a 0,97. Otros estudios informaron de unos coeficientes de variación y coeficientes de correlación muy dispares. En algunos estudios se informó de que los umbrales de percepción del calor presentaban mejor reproducibilidad que los de frío, pero en otros estudios el resultado era el contrario. Los umbrales de percepción del dolor presentaron una mayor variabilidad que los de temperatura, especialmente el dolor al frío, aunque se constata que el umbral de percepción de dolor al frío se ha estudiado en menos ocasiones.

Ante la gran variabilidad entre estudios, tanto en factores referentes a los pacientes como a los tests, por el uso de diferentes dispositivos, diferentes algoritmos, entornos, zonas corporales de estudio, poblaciones y por estudiar diferentes sensibilidades, los autores señalaron la complejidad de aplicar los TTT en la práctica clínica y que su utilidad clínica se vea limitada. Destacaron la ausencia de unos valores de referencia universales para realizar la prueba y para informar los resultados, lo que impide o dificulta realizar comparaciones entre estudios. El protocolo propuesto por la DFNS para los QST todavía no se había implementado en la práctica clínica en los estudios recogidos para esta revisión. Finalmente, los autores emitieron una serie de recomendaciones para el uso de los TTT para mejorar el uso futuro de esta prueba diagnóstica.

Haroutounian y cols. [184] realizaron una RS de estudios publicados hasta febrero del 2020 con el fin de **estudiar los criterios diagnósticos utilizados para identificar la NFP idiopática**. En esta revisión se constató la existencia de una gran heterogeneidad entre los criterios diagnósticos utilizados en los diferentes estudios publicados para el diagnóstico de NFP. Tal como observaron los autores, en un 15% de los estudios no se consideraban los síntomas del paciente, en el 87% no se requería la presencia de signos autonómicos ni la realización de pruebas para evaluar el sistema nervioso autónomo y en un 34% la biopsia no era un requisito para el diagnóstico. Muchos estudios consideraban necesario combinar dos o más criterios como la presencia de signos y síntomas de NFP, la biopsia y los QST. El dolor sólo se consideró como un criterio obligatorio para

diagnóstico de NFP en un 19% de los estudios; los síntomas autonómicos sólo se utilizaron como criterio diagnóstico en un 13%, mientras que la exclusión de enfermedad de fibra gruesa se utilizó como criterio en un 62% de los estudios. En general, en el 70% de los estudios se utilizaron criterios diagnósticos de NFP que incluían una combinación de síntomas, signos y tests diagnósticos, pero con grandes diferencias entre los parámetros concretos que se consideraban en cada uno de estos tres conceptos. Así, los autores destacaron que la IENFD, a pesar de haber sido considerada como *gold standard* por muchos autores, se había utilizado en el 66% de los estudios, siendo criterio obligatorio sólo en el 38% y como opcional en el 28% restante. También reconocieron que esperaban que la IENFD fuera un criterio obligatorio en estudios más recientes publicados a partir del 2013, pero encontraron que se había utilizado en el 84% pero sólo como obligatorio en el 43% y opcional en el 41%. En cuanto al QST, fue un criterio obligatorio en sólo el 12% de los estudios y opcional en el 27%. Los principales parámetros considerados fueron los umbrales de detección de temperatura y umbral de detección de dolor a la temperatura. En esta revisión también se constató que QSART y CCM eran pruebas cuyo uso no estaba muy extendido.

Finalmente, los autores concluyeron que la mejor aproximación diagnóstica para identificar la NFP era incluir la combinación de a) síntomas sensoriales compatibles con daño de fibras pequeñas, b) signos confirmatorios de afectación de fibras pequeñas, c) ausencia de signos o resultados de NCS que sugieran afectación de fibras gruesas y d) determinación estructural o funcional de pérdida de fibras pequeñas cutáneas.

La revisión de **Eva Sierra y cols.** [185] tiene como objetivo resumir la evidencia sobre los umbrales de detección de dolor y los mecanismos de modulación del dolor en pacientes con diabetes tipo 1 o 2, que presentan o no neuropatía periférica o DSPN dolorosa o indolora.

Los estudios incluidos debían presentar al menos una de las siguientes comparaciones: pacientes con diabetes sin DSPN vs diabéticos con DSPN no dolorosa; pacientes con DSPN no dolorosa vs pacientes con DSPN dolorosa; o pacientes con diabetes con o sin DSPN vs controles sanos. Respecto a las medidas de resultados, se extrajeron los umbrales de dolor para las modalidades sensoriales de interés (calor, frío, presión, dolor por medio de estimulación eléctrica y CHEPs) y medidas de modulación del dolor (sumación temporal o modulación del dolor condicionado).

Se incluyeron 27 artículos en la síntesis cualitativa (2.422 participantes) y 18 en el meta-análisis. Los estudios se publicaron entre 1987 y 2019, de los cuales el 60% se habían publicado en los últimos 10 años. Siete estudios,

incluyeron un grupo de pacientes con DSPN dolorosa (n=384); 23 estudios incluyeron pacientes con DSPN no dolorosa (n=754); 13 estudios incluyeron pacientes con diabetes sin DSPN (n=635); y 24 estudios incluyeron un grupo de individuos sanos (n=615). Nueve estudios incluyeron sólo participantes con diabetes tipo 2; 11 incluyeron diabéticos tipo 1 y tipo 2.

La edad media, el sexo (% mujeres) y la duración media de la diabetes para los diferentes grupos fueron:

- DSPN dolorosa: 57,8 (DE 10,9) años, 39,8% mujeres, 18,1 años (DE 8,9).
- DSPN no dolorosa: 58,4 años (DE 10,7), 34,5% mujeres, 17,9 (DE 0,3) años.
- Diabetes sin DSPN: 49,7 años (DE 9,2), 56,2% mujeres, 9,4 años (DE 4,8).
- Sujetos sanos: 48,1 años (DE 12,2), 53,0% mujeres.

Los criterios para diagnosticar la neuropatía diabética difirieron entre los estudios; en 8 estudios, las pruebas confirmatorias de neuropatía fueron la IENFD o pruebas electrodiagnósticas; en 5 estudios se incluyeron pacientes con posible o probable DSPN basándose en cuestionarios como el LANSS, el *Toronto Clinical Scoring System (TCSS)*, el *Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)* o en los criterios de la *American Diabetes Association*. Otras pruebas utilizadas estudiaron los umbrales de vibración (p. ej., diapasón), una combinación de umbrales de percepción o un examen neurológico a pie de cama.

Se midieron los umbrales de dolor por calor (17 estudios), dolor por frío (9 estudios), dolor por presión (5 estudios), CHEPs (3 estudios) y umbral de dolor por estimulación eléctrica (2 estudios). Dos estudios informaron sobre la sumación temporal y un estudio midió la modulación condicionada del dolor.

Respecto al análisis del riesgo de sesgo, la puntuación media de la lista de verificación de Downs y Black [188] fue 9 (rango: 6-11). Los mecanismos de modulación del dolor no se pudieron agrupar.

Los resultados más significativos del meta-análisis son los siguientes:

- En comparación con los individuos sanos, los pacientes con diabetes sin DSPN muestran una pérdida de la función nerviosa al calor (esto es, un aumento del umbral de dolor por calor o dolor a temperatura más alta) (diferencia de medias estandarizada [DME]: 0,52 [0,30-0,74]; $p < 0,001$), al frío (es decir, un aumento del umbral de frío o dolor a temperatura

más baja) (DME: -0,71 [(-1,25)-(-0,17)]; p=0,01) y umbrales de dolor eléctrico aumentados (es decir, dolor a mayor intensidad) (DME: 1,26 [0,27-2,25]; p=0,01).

- Los pacientes con DSPN no dolorosa presentan una mayor pérdida de función reflejada en un incremento en el umbral de dolor por calor (DME: 0,75 [0,55-0,96]; p=0,01) y en el umbral a los estímulos eléctricos (DME: 0,55 [0,05-1,05]; p=0,03) en comparación con los pacientes con diabetes sin DSPN.
- Los pacientes con DSPN dolorosa muestran aumento del umbral de dolor por calor en comparación con los pacientes con DSPN no dolorosa (DME: 0,32 [0,12-0,52]; p=0,002).

El estudio concluye que los pacientes con diabetes sin síntomas de DSPN ya muestran pérdida de la función de las fibras nerviosas de pequeño diámetro. Esta pérdida de la función es progresiva en todos los grupos de diabetes (diabetes sin DSPN frente a diabetes con DSPN no dolorosa, diabetes con DSPN no dolorosa frente a diabetes con DSPN dolorosa). En los pacientes con DSPN dolorosa no se observa aumento de la función de las fibras nerviosas de diámetro pequeño, y los mecanismos de modulación del dolor del SNC están poco estudiados en la diabetes con o sin DSPN.

Según los autores, en entornos clínicos la DSPN generalmente se diagnostica en función de los síntomas informados por el paciente. Si el aumento de los umbrales sensoriales indica un estado preclínico de DSPN, el QST o las pruebas neurológicas a pie de cama podrían ser una valiosa herramienta no invasiva en el diagnóstico temprano y, posiblemente, en la prevención y el tratamiento de la DSPN.

Una limitación expresada en la revisión es que la mayoría de las comparaciones mostraron una heterogeneidad moderada o alta con diferencias en el tamaño muestral, en los métodos de muestreo y en las características de la población, además de una gran variabilidad de protocolos QST y en los criterios diagnósticos utilizados para definir la DSPN. Los autores recomiendan seguir las directrices publicadas sobre el uso del QST y que se informen por separado los resultados de los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

En 2023 se publicó una **guía sobre evaluación del dolor neuropático** [186], realizada por la *European Academy of Neurology*, la *European Pain Federation* y el NeuPSIG, siguiendo las recomendaciones del Grupo de trabajo GRADE. Los objetivos principales fueron dos: 1) aportar recomendaciones

sobre el valor diagnóstico de los cuestionarios de screening, QST, tests neurofisiológicos, biopsia cutánea y CCM, y 2) aportar información sobre cuánto contribuyen al diagnóstico de dolor neurológico otras pruebas menos utilizadas como neuroimagen funcional, bloqueo de nervios periféricos y tests genéticos. Realizaron una búsqueda de estudios por pares publicados en revistas entre enero de 1966 y diciembre de 2020, en PubMed y la Biblioteca Cochrane, además de revisar otros estudios incluidos en las revisiones publicadas y los listados de referencias de los estudios seleccionados. Para analizar la capacidad diagnóstica de los QST, seleccionaron 14 estudios de los 288 inicialmente localizados, y encontraron que la frecuencia de QST alterado en pacientes con dolor neuropático probable oscilaba entre 55% y 100% y en los de dolor neuropático confirmado, entre 59% y 100%, con una mediana global del 82% y un IQR=67,2-97,0%. No obstante, los autores señalaron que no era posible evaluar la Se ni Sp del QST pues el QST forma parte de los criterios diagnósticos y no existe otra prueba de referencia para realizar las comparaciones.

Los autores consideran que el QST puede identificar el daño del sistema nervioso somatosensorial en la mayoría de los pacientes con dolor neuropático y que resulta particularmente útil para identificar las alteraciones funcionales somatosensoriales. Finalmente concluyen que existe una débil recomendación para utilizar el QST en el diagnóstico de dolor neuropático, mientras que aconsejan con un grado alto de recomendación el uso de la biopsia cutánea, especialmente en pacientes con sospecha de NFP. En cuanto a la CCM, para los autores es una técnica prometedora para el diagnóstico de NFP, que debe ser realizada por expertos, pero consideran que existe una baja evidencia sobre su exactitud diagnóstica hasta el momento y que son necesarios nuevos estudios con comparadores aceptados para generar resultados sobre la CCM en esta patología.

5. Discusión

En este informe se ha revisado la evidencia científica publicada sobre la efectividad diagnóstica del termotest para el estudio de patología de fibra fina, utilizando la metodología de las revisiones sistemáticas. Además, se han revisado otros aspectos, como los organizativos y económicos, y especialmente, los relacionados con las perspectivas de pacientes en relación a la neuropatía, al dolor neuropático y a la repercusión de esta enfermedad en la calidad de vida de los pacientes.

Los **estudios seleccionados** se caracterizan por un diseño observacional de casos y controles y un tamaño de muestra pequeño. Estos artículos incluyen pacientes con sospecha de NFP asociada a patologías muy dispares entre sí en cuanto a etiología, población afectada, sintomatología, evolución o pronóstico. La diabetes es la principal causa de esta afectación neurológica. Los objetivos de los diferentes estudios han sido diversos.

Algunos estudios han centrado su análisis de la utilidad diagnóstica de los QST y otras pruebas en pacientes con una única patología mientras que otros no consideran la etiología como criterio de inclusión y ofrecen una alta heterogeneidad clínica. Una gran parte de los estudios incluidos en este informe se ha basado en el protocolo de la DFNS.

El modelo TSA-II ha sido el más utilizado, seguido del Somic, aunque llama la atención que en un número destacable de artículos (en 8 estudios) no se menciona el modelo utilizado. Se han empleado diversas pruebas diagnósticas para el estudio de NFP además del termotest o QST, lo que refleja una gran variabilidad en la práctica clínica en relación al uso de esta tecnología y otras pruebas tanto de función autonómica como de los NCS. Sin embargo, son pocos los estudios que aporten datos de efectividad comparada entre termotest o QST y otras pruebas diagnósticas, y no se ha encontrado un consenso respecto al tipo y número de tests que deben realizarse.

La prueba de referencia ha sido la biopsia en algunos casos mientras que la mayoría de los artículos se limita a ofrecer resultados de cada prueba diagnóstica utilizada sin considerar una de referencia. Tampoco el uso de cuestionarios ha sido comparable entre estudios.

Esta situación de **variabilidad** ya ha sido señalada por varios autores [1, 126], que reconocen la dificultad diagnóstica de la NFP por la gran heterogeneidad clínica y porque los estudios neurofisiológicos convencionales (EMG y NCS)

no resultan válidos para detectar esta patología sino que sólo contribuyen a descartar afectación de fibras mielínicas gruesas.

En general, el diagnóstico de las neuropatías se basa en una doble aproximación: la información morfológica ofrecida por la biopsia cutánea y la CCM, y la evaluación funcional de las fibras nerviosas sensoriales y autonómicas realizada mediante el QST, los potenciales evocados por láser y potenciales evocados por dolor, la microneurografía y los tests funcionales autonómicos simpáticos y parasimpáticos.

La revisión de la literatura ha permitido comprobar que el termotest es una prueba más dentro de los QST, que incluyen pruebas para estudio de función de fibras nerviosas finas y gruesas. En la mayor parte de los estudios incluidos en este informe, se realizan todos los tests, no sólo el termotest, de modo que los resultados obtenidos no sólo se refieren a la posible afectación de los umbrales de percepción de temperatura o de dolor a la temperatura, sino que también aportan los resultados de otros parámetros del QST.

La utilización de los QST se remonta a varias décadas atrás, desde principios de los años 90, inicialmente con finalidad investigadora para el diagnóstico de neuropatías sensoriales y para estudiar los mecanismos asociados al dolor y los perfiles somatosensoriales de los pacientes afectados. Posteriormente, su uso se trasladó a la práctica clínica, pero no se ha generalizado ni ha tenido una gran implementación a pesar de haber transcurrido mucho tiempo desde su comercialización.

En general, los QST se recomiendan como una herramienta diagnóstica en neuropatías de fibras pequeñas y en el dolor neuropático, con una doble finalidad clínica: para screening y diagnóstico inicial de la enfermedad, y para monitorizar el grado de afectación sensorial, pero no se recomienda como un único test para el estudio del dolor neuropático [9, 186]. En cada caso, las medidas de resultado a evaluar serán diferentes, siendo las medidas de rendimiento diagnóstico (Se, Sp, valores predictivos...), en comparación con otras pruebas, que permitan la detección de la enfermedad, mientras que para la monitorización del paciente será de gran valor estudiar la fiabilidad test-retest del QST y definir qué cambio clínico en la percepción sensorial se considera clínicamente significativo para evaluar el cambio o progreso de la enfermedad con el tiempo o tras el tratamiento.

Por otro lado, la escasa utilización e implementación en la práctica clínica de pruebas específicas para el diagnóstico de NFP y el no disponer de un *gold standard* aceptado como tal, llevan a reconocer que se trata una **entidad infradiagnosticada** [3, 36]. También influye en este infradiagnóstico la falta de

consenso generalizado en cuanto a criterios diagnósticos, lo que conduce tanto a un aumento en la carga de enfermedad para los pacientes como a un menor desarrollo de la investigación terapéutica para esta enfermedad. Además, hay que tener en cuenta que en algunos trastornos sin las características esenciales de la neuropatía periférica (por ejemplo, fibromialgia, enfermedad de la neurona motora, síndrome de Ehlers-Danlos o enfermedad de Parkinson) también se pueden dañar las fibras pequeñas.

Sin embargo, las alteraciones clínicas, especialmente el dolor neuropático, y la marcada repercusión en la calidad de vida de los pacientes, hacen muy necesario establecer el diagnóstico, con el fin de evitar que el avance de la enfermedad termine afectando las fibras gruesas motoras y sensitivas, lo que supone un pronóstico muy desfavorable [189, 190].

A pesar de ello, todavía el QST no ha sido aceptado de forma amplia por los clínicos, entre otros motivos, por la falta de información sobre los estándares para su aplicación a los pacientes, la interpretación de los resultados y de su potencial utilidad, aunque sí se reconocen otras **ventajas** del termotest o QST, como un uso relativamente sencillo, su carácter no invasivo y que ofrece resultados de forma inmediata y tanto de pérdida como de incremento en la función de las fibras finas. Además, en lo relativo a su **seguridad**, el manejo de los equipos de termotest no implica riesgos para el profesional que lo utiliza, pero sí es importante un adecuado mantenimiento de los termómetros para evitar daños por temperatura al paciente durante su uso [40].

Los QST no se utilizan como única herramienta diagnóstica y de monitorización sino como prueba complementaria al examen clínico estándar (incluyendo exploración física y neurológica, test *pinprick*, test de monofilamentos, etc.) y junto a las demás pruebas diagnósticas, especialmente la CCM, la microneurografía o la biopsia cutánea. Los síntomas y signos de disfunción de fibra nerviosa pequeña que presenta el paciente resultan fundamentales para la adecuada interpretación de los resultados de las diferentes pruebas diagnósticas, incluidos los de QST. Cada una de estas herramientas diagnósticas disponibles para estudiar la NFP presenta ventajas y limitaciones, y generalmente se requiere una combinación de varios tests para llegar al diagnóstico. La fiabilidad del diagnóstico de NFP aumenta cuando los resultados de los diferentes tests utilizados convergen [191].

A pesar de que se dispone de varias pruebas para el diagnóstico de NFP, existen pocos estudios que comparen el valor diagnóstico de todas estas pruebas. Algunos autores han considerado sólo algunas, como Devigili y cols. [192] que basaron el diagnóstico de NFP en los resultados de los QST y biopsia.

Autores como Devigili y cols. [104] y Egenolf y cols. [154] consideran que la combinación de signos clínicos de NFP junto a QST y IENFD anormales permiten el diagnóstico de NFP con mayor fiabilidad que la combinación de QST y IENFD en ausencia de signos clínicos.

Otros, como Tesfaye y cols. [193] consideran los signos y síntomas clínicos, los QST, la biopsia y los NCS en nervio sural para establecer los criterios NEURODIAB con diferentes niveles de probabilidad de NFP en pacientes diabéticos.

Para otros autores [7, 152, 194] resulta muy importante el papel complementario del QSART junto a los QST y a la biopsia cutánea para realizar un diagnóstico más preciso de NFP pues ambas evaluaciones, somática y autonómica, son independientes. De hecho, Thaisetthawatkul y cols. [194] encontraron que el uso de las tres pruebas permitía incrementar el diagnóstico del 38% al 66%. Por ello, ante la sospecha de NFP se aconseja analizar conjuntamente las funciones autonómica y sensorial somática.

5.1. Fiabilidad del QST

Previo a la validación diagnóstica de una prueba es importante haber demostrado su fiabilidad. Los procedimientos clínicos deben ser fiables para poder utilizarlos de forma efectiva en la toma de decisiones. Para aumentar la fiabilidad de un test es importante, entre otras medidas, estandarizar el procedimiento de aplicación de los tests y concretar la interpretación de los resultados para limitar la variabilidad entre los investigadores/profesionales.

No obstante, la investigación en estudios de fiabilidad diagnóstica del QST ha puesto de manifiesto la carencia de herramientas metodológicas para desarrollar estudios de fiabilidad de suficiente calidad. Prueba de ello es la multitud de estadísticos utilizados para analizar la fiabilidad del QST en los diferentes estudios, entre ellos, el ICC, el coeficiente *kappa* de Cohen, el *kappa* de Fleiss, el coeficiente de correlación de Pearson, el coeficiente *rho* de Spearman o el gráfico de Bland-Altman.

Los estudios incluidos en este informe que ofrecían datos de fiabilidad han mostrado que los QST presentan una buena concordancia inter-observador y una buena fiabilidad test-retest [155]. Entre los dispositivos TSA-II y Q-Sense existe un grado de acuerdo bueno/excelente, tanto en diabéticos como en controles, para detección de temperatura, por lo que Q-Sense se considera no-inferior a TSA, puesto que hay una concordancia moderada entre los parámetros

de temperatura y la IENFD, y una concordancia excelente para TSL, mientras que es baja la concordancia para el CPT [139]. Para NerveCkeck también se ha observado una buena reproducibilidad entre controles y pacientes diabéticos [140].

Entre los **aspectos técnicos que pueden influir en la fiabilidad de los QST** se menciona el método utilizado (límite vs niveles). Para algunos autores, la reproducibilidad del QST es buena, especialmente si se aplica el MLI y si se estudian los umbrales de temperatura antes que los del dolor [195]. En cambio, otros estudios [128, 149, 196] consideran que la variabilidad intraindividuo e inter-estudios es menor si se utiliza el MLE, que tiene ventajas sobre los métodos dependientes del tiempo de reacción porque reduce los sesgos relacionados con el deterioro cognitivo o con su aplicación en pacientes pediátricos, mientras que el MLI requiere que los pacientes respondan a los cambios de temperatura presionando un botón de forma rápida y ha mostrado mayor variabilidad [140, 197].

Se espera que el desarrollo tecnológico y la incorporación de dispositivos automáticos con nuevos software y algoritmos supongan mejoras en la fiabilidad de los QST y una mayor utilización clínica [8].

5.2. Prueba de referencia para diagnosticar la NFP

El diagnóstico de NFP requiere de pruebas objetivas y cuantitativas, y de aplicar las diferentes pruebas siguiendo unos protocolos que permitan garantizar la reproducibilidad de los resultados.

Para algunos autores [28, 37, 121, 154, 198, 199] la biopsia cutánea es la prueba *gold standard* de confirmación histológica de NFP. Se considera como una prueba válida y reproducible para NFP, especialmente en pacientes con síntomas de sospecha de la enfermedad, aunque se reconoce que en un 10-20% de pacientes con signos/síntomas y alteraciones en los tests funcionales, el resultado de la IENFD es normal [200]. La literatura ofrece unos valores de Se de la IENFD entre 24-90%, junto a una Sp muy elevada (95-97,5%) [121]. La biopsia cutánea presenta una gran eficiencia diagnóstica para NFP distal, pero también para la forma no-longitud dependiente y focal.

Otra dificultad encontrada en estos estudios es que no existe una relación clara ni directa entre la alteración encontrada en un test diagnóstico y el dolor neuropático, por lo que resulta muy importante analizar las características del dolor para facilitar un diagnóstico más preciso. A pesar de que la biopsia

cutánea es la prueba más sensible y específica para diagnosticar NFP, la presencia de una reducción en la IENDF no se correlaciona siempre con el grado de dolor neuropático. El cambio morfológico o estructural que supone la disminución de la IENDF, no iría en paralelo a los cambios funcionales [42]. El dolor en la NFP no estaría sólo relacionado con una disminución de las fibras nerviosas sino con la disfunción de las fibras viables [201].

No obstante, esta determinación de la IENDF no siempre se utiliza en la práctica clínica porque no está disponible en todos los centros sanitarios pero, además, presenta algunas desventajas como el retraso en el diagnóstico de la NFP, dado el tiempo que requiere la prueba para obtener resultados y que, al ser una prueba invasiva, no resulta factible para realizar el seguimiento [150]. Por estas desventajas, algunos autores consideran que el diagnóstico de NFP debería basarse en la exploración clínica y los tests de laboratorio, aunque se recomendaría realizar biopsia siempre que exista vasculitis, sarcoidosis o trastornos infiltrativos como procesos malignos o amiloidosis [121].

A pesar de que la biopsia muestra una elevada exactitud diagnóstica, su utilidad clínica se ha visto cuestionada por su coste, el retraso en el diagnóstico de la NFP, dado el tiempo que requiere la prueba para obtener resultados, su limitada disponibilidad en los centros sanitarios y como procedimiento para realizar estudios seriados que permitan valorar evolución de la enfermedad o respuesta al tratamiento debido a su carácter invasivo [150].

Sin embargo, para otros autores [2, 3, 40, 104, 149, 150, 154, 202] no está claro que exista un patrón oro, por lo que, ante la ausencia de un método con suficiente sensibilidad para confirmar o excluir la NFP, se considera que la combinación de varios tests sería la mejor opción diagnóstica [3].

Es el caso de Fabry y cols. [151], que utilizaron la biopsia como una prueba diagnóstica más, junto a las otras cinco pruebas (Q-Sweat, QST, ESC, ACVT y LEP) y no como test de referencia. La Se de la biopsia fue de tan sólo el 59%, inferior a la mencionada en otros estudios en los que oscilaba entre el 69-90%, donde se utilizaba el examen clínico como único *gold standard* para diagnóstico de NFP. Devigili y cols. [104] informaron de una Se de la biopsia incluso más elevada, del 94,3%, que podría explicarse por diferencias metodológicas, pues Fabry y cols. [151] no consideraron los signos clínicos como criterio de NFP sino sólo los resultados de los tests en pacientes con síntomas compatibles con NFP. Esto sugiere que los pacientes con signos clínicos tengan mayor probabilidad de presentar una IENFD reducida.

Por esto, Fabry y cols. [151] cuestionan el papel de la biopsia cutánea como prueba de referencia de la NFP. Consideran que la NFP puede deberse a una alteración funcional de las fibras pequeñas, sin destrucción de las mismas y que por este motivo, esta enfermedad se detectaría con mayor probabilidad mediante pruebas funcionales y no estructurales como es la biopsia. Otro de los aspectos que señalan estos autores es que en la Se de la biopsia influye la técnica de tinción empleada, siendo la propuesta por Provitera y cols. [118] de marcaje de la lámina basal la que parece asegurar un resultado más fiable.

Otros autores incluso utilizan las diferentes pruebas diagnósticas de forma alternativa como index test o como prueba de referencia dependiendo de cuál sea la prueba evaluada [186].

5.3. Validez diagnóstica

En general, el termotest está aceptado como prueba dentro del algoritmo diagnóstico de NFN, a diferencia de otros QST cuya utilidad y validez diagnóstica está menos demostrada [3, 16, 135]. En algunas revisiones se han presentado valores de Se del QST de 60-85% [48, 198, 203]. Los QST presentan una buena concordancia inter-observador y buena fiabilidad test-retest [155]

La Se del QST puede variar de forma considerable porque la pérdida de fibras nerviosas periféricas se puede compensar de forma central, hecho observado, especialmente, en niños [126]. Así, se han recogido resultados muy diversos de Se (36-85% [9]) aunque un alto valor predictivo positivo (del 93% según algunos autores [204]).

En ocasiones, en pacientes con NFP, los QST ha presentado resultados falsos positivos y negativos. Así, en algunos pacientes con NFP dolorosa no se han observado alteraciones en los umbrales de temperatura en los QST, lo que puede ser consecuencia de una alteración sólo en las fibras pequeñas no mielinizadas implicadas en el dolor. Por otro lado, la afectación de los umbrales térmicos no es específica del SNP, sino que también puede estar ocasionada por lesiones del SNC en las vías somatosensoriales [199]. En casos de dolor neuropático, los QST han demostrado mejor correlación con la gravedad de la neuropatía que las escalas de dolor [205].

En este informe, varios artículos han informado sobre el rendimiento diagnóstico del termotest o QST y consideran que QST es un test válido para el diagnóstico de NFP, aunque su exactitud diagnóstica es menor que la de la biopsia [104]. Además, se ha confirmado el alto grado de acuerdo entre los criterios diagnósticos Besta y NEURODIAB [104].

En algunos casos se ha propuesto realizar el termotest utilizando un protocolo más corto de similar utilidad diagnóstica, que incluiría la medición de sólo los umbrales de detección de calor y frío por el método de niveles en pies y manos, de forma bilateral [149].

El mayor rendimiento diagnóstico de los QST para estudiar la NFP en diabéticos se alcanza cuando se asocian estos tests con otras pruebas diagnósticas [151, 153, 154], y no se recomienda utilizarlos de forma aislada [150]. La evaluación de la función autonómica y de la función sensorial somática son independientes y, por tanto, complementarias, para valorar la NFP, por lo que es importante aplicar, siempre que sea posible, los QST y los QSART a pacientes con NFP distal [7, 152].

Sin embargo, a pesar de la opinión favorable de algunos autores sobre la efectividad diagnóstica del termotest o los QST, otros autores [48] consideran que los QST no pueden reemplazar la exploración física del paciente, sino que ambos procedimientos son complementarios y es el examen clínico el que ayuda a determinar en qué lugar se realizará el estudio con QST. Además, ambos métodos pueden ser no coincidentes en sus resultados y es importante tener en cuenta que los QST realizan las mediciones en un espacio restringido dentro de la zona potencialmente afectada, mientras que la exploración física permite el estudio de un área más extensa. También estos autores han señalado que la interpretación de los QST en un único paciente comparando los resultados con los valores normativos suele resultar compleja.

Para ElSayed y cols. [206], los QST no tendrían un papel en la evaluación y diagnóstico en la práctica clínica pues, aunque se recomiendan los tests de temperatura y vibración para evaluar la función de las fibras pequeñas y gruesas, respectivamente, los tests de screening para neuropatía periférica suelen ser clínicos y no cuantitativos.

La **BlueCross BlueShield** ha realizado varios informes sobre la utilidad diagnóstica de los QST en el estudio de NFP. El informe de la BlueCross BlueShield de julio de 2023 recoge una revisión de estudios sobre QST en diferentes patologías, no sólo en NFP, y tanto en su posible papel como prueba diagnóstica como para monitorizar el tratamiento o evolución de la enfermedad [207]. Este informe concluye que **no existe suficiente evidencia que muestre que el QST mejora los resultados** en salud para ninguna condición clínica. Además, señalan la ausencia de guías de práctica clínica basadas en la evidencia que recomienden el uso de QST, por lo que concluyen que esta técnica se debe considerar sólo para investigación.

5.4. Dolor neuropático

El dolor neuropático es una afección compleja causada por una lesión o enfermedad del sistema nervioso y tiene diferentes manifestaciones, tales como dolor punzante o ardiente continuo, dolor paroxístico o alodinia provocada por el frío o el tacto [208]. La prevalencia estimada del dolor neuropático en Europa es del 7-8% [87]. Además, la prevalencia del dolor neuropático no es uniforme en todos los grupos de edad, tiene mayor peso en determinadas poblaciones, como mujeres o personas con ingresos económicos más bajos [209].

La literatura reconoce que los cuestionarios de detección del dolor son ampliamente utilizados en estudios epidemiológicos y farmacológicos, y son recomendados en la práctica médica general [186]. En el informe se han incluido estudios que relacionan el QST y otras pruebas diagnósticas, con los cuestionarios específicos del dolor. Los resultados no han sido concluyentes en un estudio que señala que PDQ tiene un escaso valor para predecir QST patológico [147]. En otro estudio [8] se encontró una correlación positiva entre puntuaciones del dolor de los cuestionarios (DN4, QDSA-sens y BPI) y la reducción del valor CDT y el aumento de los valores WDT y TSL; los QST pueden ayudar en el diagnóstico de neuropatía sensorial si se consideran los umbrales de detección, y debe utilizarse en el caso de la neuropatía dolorosa para estudiar el dolor en alodinia e hiperalgesia.

5.5. QST para definir fenotipos sensoriales

Una de las indicaciones clínicas del termotest o QST con relevancia en investigaciones futuras es el estudio de los fenotipos somatosensoriales del paciente con NFP. El fenotipo sensorial se refiere a los mecanismos de generación del dolor neuropático que se manifiestan en signos y síntomas sensoriales que expresa el paciente [148]. Una primera clasificación divide a los pacientes en dos grandes grupos: aquellos con nociceptores irritables y aquellos otros con desaferentación [210]. Se reconoce que el tratamiento del dolor neuropático basado en la causa etiológica no suele resultar eficaz y que incluso fármacos prometedores dejan de ser efectivos a largo plazo. De hecho, este abordaje terapéutico por etiología alcanza resultados beneficiosos en menos de un 50% de los pacientes [63].

Los QST son reconocidos como herramientas útiles para estratificar a pacientes con dolor neuropático de acuerdo con su fenotipo somatosensorial y al mecanismo fisiopatológico subyacente pues implicaría una diferente susceptibilidad a los potenciales tratamientos [67, 68, 211, 212]. Resulta de gran valor predecir qué pacientes van a responder a los diferentes tratamientos, tanto

en la práctica clínica como en el diseño de ensayos clínicos [131, 213, 214], en los que un resultado negativo podría deberse a su administración en un grupo de pacientes no respondedores o con baja tasa de respuesta y no a que el tratamiento sea ineficaz en todos los pacientes [50, 215].

La importancia de la cuantificación de la afectación sensitiva en los pacientes radica en su contribución a un enfoque terapéutico más preciso y adecuado [40, 137]. Así, para pacientes con perfil SL, los fármacos que han mostrado una efectividad superior han sido los antidepresivos y los opiodes orales, mientras que para pacientes con fenotipo TH, son los bloqueantes de los canales de sodio (como la oxcarbazepina) los fármacos que ha mostrado mayor efectividad en comparación a los que tienen una pérdida sensorial profunda (NNT 3,9 vs 13) [216] y en los de perfil MH, la pregabalina, lamotrigina y lidocaína tópica o intravenosa han mostrado mayor efectividad.

El algoritmo diseñado por **Vollert y cols.** [68] ha tenido una gran relevancia, ya que tanto la Agencia Europea del Medicamento [217] como la guía IMMPACT [66] para desarrollo clínico de nuevos tratamientos para el dolor recomiendan utilizar los QST para estratificar a los pacientes con dolor neuropático según fenotipo, con el objetivo de seleccionar el tratamiento más adecuado y contribuir a una terapia personalizada del dolor.

No obstante, no existe consenso sobre la aplicación de los QST para esta indicación en la práctica clínica, debido, en cierto modo, a la falta de estudios prospectivos diseñados con esta finalidad y porque la diversidad de pacientes, protocolos y métodos de QST y tratamientos hace complicado establecer conclusiones sólidas sobre qué fenotipos presentan mayor probabilidad de respuesta a fármacos concretos [130].

En el estudio de Üçeyler y cols. [148] incluido en este informe el objetivo era detectar perfiles QST que pudieran discriminar diferentes subgrupos de pacientes por dolor, etiología e inervación cutánea y valorar si los perfiles QST pueden diferenciar entre polineuropatías y NFP y entre polineuropatía axonal y desmielinizante.

Comparando pacientes con polineuropatía dolorosa y no-dolorosa, se encontró un incremento significativo en MPT y MDT y reducción en MPS en los pacientes con dolor. Los pacientes con polineuropatía mostraron un perfil QST de pérdida severa de función tanto de fibra pequeña (CDT, WDT y TSL) como de fibra gruesa (MDT y VDT), especialmente en los casos de neuropatías axonales. Los pacientes con NFP presentaron incremento del CDT, WDT y TSL en comparación a los controles, pero los cambios eran menos pronunciados que en pacientes con polineuropatía periférica.

En cuanto a los perfiles somatosensoriales, se encontraron diferencias significativas entre pacientes con polineuropatía periférica y NFP. En los primeros, el fenotipo más frecuente fue el SL (42%), seguido por el de MH (33%) y TH (20%), mientras que un 5% presentaba un fenotipo similar al de sujetos sanos. En pacientes con NFP el fenotipo más frecuente fue el TH (40%), seguido por el de MH (28%) y SL (19%), y un 14% presentaba un fenotipo de sujetos sanos.

5.6. Limitaciones del termotest o de los QST

En la literatura revisada quedan reflejadas algunas **desventajas o limitaciones** de los QST que pueden reducir su fiabilidad diagnóstica y han contribuido a la baja implantación del QST en la práctica clínica. Son las siguientes:

1) Por la propia naturaleza psicofísica del procedimiento, los QST implican una elevada variabilidad que dificulta la estandarización de los resultados. El resultado se basa en la respuesta de los pacientes. Es necesario, por tanto, la colaboración del paciente, que mantenga niveles de atención y concentración adecuados, que pueda seguir las indicaciones del profesional que aplique los QST. La velocidad a la que responda y colabore en las respuestas a los estímulos también influyen en el resultado. Por ello, se descarta su uso en pacientes con deterioro cognitivo o que no puedan entender de forma correcta el procedimiento e incluso puede ser complicado descartar que el sujeto esté simulando una pérdida sensorial [218].

2) Algunos aspectos técnicos del propio QST también van a influir en la percepción sensorial. Entre ellos, los equipos QST empleados, factores ambientales como la temperatura o ruido ambientales, la temperatura basal de la piel, el tamaño de la sonda utilizada, la velocidad a la que cambie la temperatura durante el desarrollo de la prueba.

3) También se reconocen limitaciones diagnósticas pues los QST no ofrecen información sobre la localización anatómica de la disfunción siendo imposible diferenciar afectación central o periférica [37], ya que para una respuesta apropiada se requiere que la vía sensorial esté intacta. Por este motivo, no se plantea como único test para diagnosticar la NFP [99]. Por el contrario, el QSART presenta la ventaja de ser una herramienta validada para la detección y localización de la disfunción de fibra pequeña y ha demostrado una buena correlación con la IENFD en pacientes con NFP, incluso algunos estudios han mostrado que el QSART alcanzaría una Se del 80% [124, 194].

4) El **tiempo de aplicación** de la prueba oscila entre los 30 y los 90 minutos [135], lo que puede repercutir en cansancio, pérdida de concentración o de interés para el paciente con la consiguiente influencia potencial en el resultado de la prueba ya que es necesaria la participación consciente y activa por parte del paciente. Por ello, los resultados del QST pueden ser susceptibles de sesgos relacionados con la motivación del paciente, fatiga, estado cognitivo, posibles patologías psiquiátricas, etc. Esto ha llevado a descartar su uso en pacientes con problemas cognitivos y de comunicación. Algunos autores, con el objetivo de reducir el tiempo de aplicación de los QST, consideran que para el diagnóstico de NFP podría realizarse sólo el termotest [34].

5) Se han encontrado **diferentes protocolos** para la aplicación de los QST. La estandarización del procedimiento del QST es fundamental para asegurar la exactitud y reproducibilidad en los resultados. Por ello, en 2006, la DFNS realizó un estudio multicéntrico (10 centros alemanes) con el objetivo de definir y validar un protocolo para QST para el análisis somatosensorial de pacientes con dolor neuropático [127, 135]. Este protocolo sirvió de base para la reunión de consenso organizada en septiembre de 2011 por NeuPSIG con el fin de establecer las primeras recomendaciones para la aplicación de los QST en la práctica clínica y en investigación [9], donde se respaldó el uso de esta tecnología para cuantificar los déficits sensoriales. En este documento de consenso se recogían las pruebas a realizar, la forma de aplicación de las pruebas y la secuencia en que debían realizarse. Además, se genera una base de datos normativos con los que comparar los resultados del QST. También en este protocolo se señala la importancia de que el personal tenga un entrenamiento o siga un programa de formación que garantice los conocimientos necesarios y que los laboratorios donde se realicen los QST cuenten con el equipamiento adecuado y dispongan de la certificación exigida.

En 2015, Bakkers y cols. [149] propusieron un protocolo para optimizar la realización del TTT, con el fin de mantener su capacidad diagnóstica, pero reduciendo la carga para el paciente y los profesionales, pues hasta entonces, el protocolo que empleaban duraba en torno a 1,5 horas. La medición de los umbrales de detección de calor y frío en pies y manos utilizando el método de niveles conseguía alcanzar unos buenos valores de Se y Sp. En comparación con el protocolo original, que también incluye el MLI, esta nueva propuesta clasificaba correctamente el 89% de los pacientes. Los autores consiguieron una reducción significativa en el tiempo de aplicación de esta prueba, de hasta un 50%, lo que suponía poder realizar el TTT en unos 45 minutos, manteniendo una buena capacidad diagnóstica. Se recomienda comenzar la medición en los pies porque la mayoría de las alteraciones se inician y localizan en los pies en comparación con las manos. En el caso de que esta medición presente unos valores normales, entonces se considera obligatorio realizar la determinación

en las manos. Además, aunque se reconoce que la NFP suele ser simétrica, se recomienda el estudio bilateral para poder diagnosticar los casos en los que sólo haya afectación unilateral.

Los autores señalan que en la práctica clínica el TTT suele realizarse utilizando el MLI, aunque en general se considera menos exacto porque depende del tiempo de reacción del paciente y porque sobreestima los valores de los umbrales [219]. Algunos estudios consideran que ambos métodos, MLE y MLI, tienen un rendimiento muy similar, pero otros constatan una correlación pobre a moderada entre ambos. Para algunos autores, la repetibilidad del método de niveles presenta mejores resultados, incluso podría emplearse en pacientes con cierto deterioro cognitivo y en niños tal como ya habían señalado otros autores [220, 221].

Por todo ello, el protocolo propuesto para futuros estudios es combinar la evaluación de los umbrales de detección de calor y frío en pies y manos mediante el MLE. Finalmente, los autores señalan la necesidad de establecer un consenso internacional de uso del TTT para diagnóstico y seguimiento de estos pacientes dado el alto número de pruebas (hasta 15) implementadas a nivel mundial con variedad de metodologías de aplicación.

El seguimiento de un mismo protocolo en estudios de diferentes grupos de investigación o clínicos permitiría un adecuado grado de comparabilidad entre ellos [222].

Sin embargo, a pesar de estos primeros esfuerzos para establecer un único protocolo consensuado, se reconoce la existencia de multitud de protocolos y la utilización de diversos estándares y metodologías, lo que ha dificultado el uso generalizado de esta técnica y su implantación en la práctica clínica [137]. Además, existen lagunas que deben abordarse con un protocolo QST viable en el contexto clínico. La viabilidad de protocolos QST sigue siendo un reto ya que requiere la colaboración activa del sujeto/paciente y de un operador entrenado. La mayoría de los estudios de QST utilizan protocolos largos [223].

No obstante, otros autores señalan que la heterogeneidad en la realización de los QST entre centros europeos y la heterogeneidad entre parámetros (requisito clave para realizar estudios multicéntricos) también son bajas [202].

6) Los resultados obtenidos del QST en los pacientes se deben comparar con **valores normativos**, que algunas instituciones/organizaciones de interés relacionadas con el dolor neuropático o la patología de NFP han recogido en bases de datos, o bien con los valores de población sana utilizada como controles

en algunos estudios. Estos valores normativos dependen de la edad, sexo, etnia y de la zona del cuerpo de donde son obtenidos (manos, pies, etc.), pero, además, dependen de la metodología utilizada, de modo que no siempre son aplicables a todos los estudios.

Así, la DFNS definió un conjunto de datos normativos a partir de una población de 180 voluntarios sanos, ajustados por edad, sexo, en ambos lados del cuerpo y para diferentes zonas (pies, mano, cara y tronco) [127, 135]. Se comprobó que cada región corporal tiene una sensibilidad diferente, por lo que es necesario contar con valores de referencia de cada zona con los que realizar las comparaciones. La sensibilidad a la temperatura es menor en los pies que en las manos y los umbrales térmicos muestran pequeños incrementos con la edad. En la cara, todos los parámetros QST presentan una Se mayor: en las manos, el MDT muestra la Se menor mientras que el VDT presenta la Se más alta. La región corporal en la que se determinan los valores del QST influye más que la edad o el sexo.

Posteriormente, otros autores han publicado otros valores de referencia en sujetos sanos como los de Magerl y cols. [224] que incluían el valor medio, la desviación estándar y los valores superior e inferior de intervalos de confianza al 95%, para ambos sexos, por edad y para tres áreas (manos, pies y cara). Otros valores normativos son los de Hafner y cols. [128] según la edad, pues se había comprobado la influencia de la edad en los valores normales de los umbrales de detección de la temperatura, siendo lo habitual que con la edad se produzca un incremento en la detección del umbral de temperatura.

No obstante, algunos autores reconocen la variabilidad en los valores normales, especialmente en el umbral de dolor por calor [48] y, además, estos valores normales pueden variar de unos dispositivos a otros, por lo que en estos casos no resultaría posible la extrapolación ni transferencia de resultados entre ellos [137]. Se han desarrollado algunas bases de datos con valores normales de QST utilizando el dispositivo Medoc, en respuesta a diferentes estímulos, y para diferentes grupos de edad y sexo, como la de la DFNS [65]. Esto tiene la ventaja de que los distintos grupos de investigación pueden comparar los resultados obtenidos de las pruebas QST con sus propios valores normativos, pero como contrapartida, presenta la desventaja ser menos fiable y menos reproducible cuando se comparan los resultados con los de otras poblaciones o grupos de investigación.

Para el dispositivo Q-Sense, los resultados de un estudio que evaluó los valores normativos en una muestra representativa de la población italiana (84 participantes sanos) del QST térmico (CDT, WDT y HPT) revelan la

necesidad de disponer de valores de referencia específicos para el uso de este dispositivo en el entorno clínico, debido a que tanto los factores demográficos como la región corporal estudiada, las diferencias étnico-socioculturales en la experiencia del dolor, así como en los perfiles somatosensoriales, afectan a las medidas térmicas QST [225].

7) Otro motivo para la baja implementación de los QST sería la **falta de criterios diagnósticos** basados en la evidencia [226]. La literatura revisada ha puesto de manifiesto la existencia de diferentes criterios diagnósticos para NFP simétrica longitud-dependiente, mientras que no se han llegado a definir para las mononeuropatías de fibra pequeña focales o multifocales y para la forma ganglionar, que no son longitud-dependiente. Sin embargo, no existe consenso sobre cuáles utilizar [16, 184, 201]. Disponer de unos criterios consensuados contribuiría a incrementar la certeza en el proceso de identificación de la NFP.

En 2008, Devigli y cols. [192] establecieron los criterios diagnósticos de la NFP (**criterios Besta**). Debían cumplirse, al menos, dos de los siguientes tres hallazgos: 1) signos clínicos de afectación de fibra pequeña (presencia de dos signos negativos como pérdida de sensibilidad al pinchazo y pérdida de sensibilidad térmica asociada a la presencia de signos positivos como alodinia y/o hiperalgesia), cuya distribución fuera compatible con neuropatía periférica (neuropatía longitud dependiente y no-longitud dependiente), 2) alteración en los umbrales de calor y/o de frío evaluados mediante QST a nivel del pie y 3) disminución de la IENFD en biopsia cutánea tomada en la región distal de la pierna. Por el contrario, los criterios de exclusión son 1) algún signo clínico de afectación de fibras sensitivas mielínicas gruesas (alteraciones en tacto ligero y/o vibración y/o propiocepción y/o ausencia de reflejos osteotendinosos); 2) daño en las fibras motoras (atrofia muscular y/o debilidad); y 3) alteración en los NCS.

El Grupo de Estudio de Neuropatía Diabética de la Asociación Europea para el Estudio de Diabetes estableció los denominados **criterios NEURODIAB** [193] para clasificar la neuropatía diabética según tres grados de certeza: NFP posible, cuando se presentan síntomas con un patrón de distribución longitud-dependiente y/o signos clínicos en la exploración física compatibles con NFP; probable, si además de lo anterior se presenta un NCS normal en nervio sural; y definitivo, si, además, se demuestra disminución de la IENFD en tobillo y/o alteración en los umbrales de temperatura en QST a nivel del pie. Por tanto, sería necesario realizar NCS para descartar afectación de fibras gruesas y biopsia cutánea y/o QST para confirmar NFP. Aunque se propusieron para NFP en pacientes diabéticos, su uso se podría generalizar a

cualquier otro caso de NFP de diferente etiología.

En 2017, Blackmore y cols. [150] propusieron los siguientes criterios diagnósticos de NFP siempre que se presenten síntomas de neuropatía: posible, si está alterado el examen neurológico (con afectación de la sensibilidad térmica y/o dolorosa) o el QSART o los QST; probable, si se presenta alteración en el examen neurológico y en alguno de los tres tests QST, QSART o HRV; y definitiva, cuando se presenta alteración en el examen neurológico y al menos en dos de los tres tests anteriores.

Sin embargo, estos criterios han recibido críticas y han sido motivo de debate, por lo que su uso no se ha generalizado entre los clínicos [16, 19]. Entre otros motivos, estos criterios han sido cuestionados porque la exploración clínica es variable entre los distintos centros además de no ser cuantificable y tener una interpretación subjetiva, pero también porque no incluyen la evaluación de la función de fibras pequeñas autonómicas [194, 227]. Por ello, algunos autores propusieron unos nuevos criterios diagnósticos que incluían la valoración del QSART como prueba de estudio de la función autonómica. De esta manera consideran que un paciente presenta NFP si muestra síntomas sensoriales compatibles sin debilidad muscular ni signos de neurona motora superior; NCS/EMG normales y al menos dos de las pruebas QST, QSART o biopsia cutánea alteradas. También Gondim y cols. proponen utilizar otras pruebas diagnósticas específicas para establecer el grado de NFP definitiva como QST, TST, CHEPs, QSART, CCM y biopsia cutánea intraepidérmica [19].

En pacientes con signos clínicos y QST anormal concluyente habría alta sospecha de neuropatía, mientras que si los valores del QST son normales o no concluyentes pero si hay sospecha clínica, debería realizarse biopsia o CCM para confirmar la NFP. Por todo esto, los QST se han convertido en una herramienta importante para la evaluación del daño de fibras nerviosas pequeñas.

8) Otras limitaciones se refieren a contar con **profesionales expertos**, con muchas horas de aprendizaje, para reducir la variabilidad inter-observador, aunque con buena formación y práctica, su aplicación puede ser un proceso rutinario y sencillo [40, 137]. Se recomienda comenzar con dispositivos sencillos e ir progresivamente aprendiendo e incorporando a la práctica clínica los tests más complejos. Además, los laboratorios donde se realicen los QST deben contar con la adecuada **certificación**. También hay que considerar los **costes elevados**.

Se han desarrollado algunas alternativas al QST como herramientas para usar “a pie de cama”, que permitan reducir los costes de esta prueba, así como el tiempo de duración de la misma y su complejidad [228]. Entre ellos, el test Kiel

a pie de cama que permite un estudio en unos 15 min pero que también exige experiencia por parte del profesional que lo aplica [229].

El *Neuropathic Pain Research Consortium* fue creado con el objetivo de establecer un QST “a pie de cama” válido y fiable con el que estudiar el dolor neuropático y que se pudiera incorporar al examen neurológico de rutina [230]. Por ello, algunos autores han propuesto utilizar diferentes herramientas que permitan una evaluación neurológica más completa del paciente con dolor neuropático y neuropatías periféricas, que tengan un coste menor que los QST y sean portátiles.

Wasan y cols. [230] comprobaron la alta fiabilidad inter-evaluador de un QST “a pie de cama” en pacientes con neuralgia pos-herpética realizado por dos evaluadores el mismo día, así como la estabilidad test-retest del QST en un plazo de 2 semanas. Este QST “a pie de cama” incluyó cuestionarios de síntomas, el uso de cepillo ligero, estudio de vibración, de la percepción de frío y calor, *pinprick*, dolor al frío y al calor y umbral de dolor a la presión. Los autores consideran que el uso de este QST “a pie de cama” aporta información válida tanto para la investigación como para la práctica clínica, permitiendo identificar diferentes fenotipos sin necesidad de aplicar protocolos QST complejos como los de la DFNS, con las implicaciones que conllevaría tanto para el reclutamiento de pacientes en ensayos clínicos como para seleccionar pacientes por su perfil sensorial de cara a plantear distintas opciones terapéuticas.

Sin embargo, se reconoce que el QST de laboratorio presenta un mayor nivel de estandarización y no puede ser sustituido por los tests a pie de cama [130].

5.7. QST en diabetes

La neuropatía diabética es una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes mellitus. Se trata de un grupo heterogéneo de trastornos con múltiples manifestaciones clínicas cuyo diagnóstico suele realizarse por exclusión, teniendo en cuenta que también es posible la presencia de neuropatía no-diabética en pacientes diabéticos y que puede ser tratable. Por ello, en todos los pacientes diabéticos con neuropatía es importante descartar otras posibles causas de ésta, como el alcohol, la deficiencia de vitamina B12, la neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, etc. [206].

La **neuropatía diabética periférica** alcanza una prevalencia de hasta un 50% [193, 231]. La forma más frecuente es la **DSPN**, y también se clasifica

dependiendo de las fibras nerviosas afectadas, fibras finas, gruesas o ambas. En torno a la mitad de los pacientes cursa con neuropatía asintomática, sin embargo, su detección resulta clave para establecer el tratamiento adecuado con el fin de evitar la progresión de la enfermedad, pues su presencia es un factor de riesgo fundamental para el desarrollo de neuropatía diabética dolorosa, de úlceras en pies y de amputaciones. La valoración de la neuropatía en estadios tempranos, donde las opciones terapéuticas son mayores, varía dependiendo del examinador que la realice. Por ello, disponer de medidas objetivas resulta muy necesario para identificar correctamente esta patología en sus inicios.

El **dolor neuropático** se produce en un 40-60% de pacientes con diabetes y neuropatía. Su diagnóstico se basa en la combinación de síntomas neuropáticos dolorosos, déficits sensoriales y dolor evocado. Estos pacientes deben ser tratados con fármacos sintomáticos que han demostrado reducir el dolor, aunque no eliminarlo [72, 73]. Los pacientes diabéticos con polineuropatía dolorosa presentan una mayor afectación de la neuropatía, incluyendo déficits en los QST [157]. Algunos autores [232] han descrito una menor IENFD en diabéticos con dolor neuropático mientras que otros no han encontrado diferencias en la IENFD entre pacientes con y sin dolor [233, 234]. En los pacientes diabéticos sin neuropatía el fenotipo más frecuente es el de hiperalgesia térmica y en los que sí han desarrollado neuropatía dolorosa, el fenotipo de pérdida sensorial es el de mayor prevalencia [157].

El documento de consenso de NeuPSIG [9] y algunas guías clínicas [235, 236] han respaldado el uso de los QST para cuantificar los posibles déficits sensoriales en pacientes diabéticos. Además, en pacientes con neuropatía se pueden utilizar algunas herramientas de screening como el sistema de gradación propuesto por el Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group [193] o el MNSI [237].

El dispositivo NerveCheck presenta buena reproducibilidad y validez para evaluar la pérdida sensorial en comparación a otros dispositivos QST en estos pacientes, con valores de Se, Sp y AUROC altos tanto para los umbrales térmicos como vibratorios y presentando un buen rendimiento diagnóstico frente a la biopsia cutánea [140, 156]. También se ha comprobado en pacientes diabéticos que los dispositivos Q-Sense y TSA-II presentan resultados similares para umbrales térmicos, pero para umbrales de dolor el grado de acuerdo parece escaso por lo que Q-Sense debería utilizarse con cautela para identificar los umbrales de dolor, tanto de frío como de calor [139].

Una de las complicaciones más severas en diabéticos es la CAN, una forma de NFP que se presenta sólo cuando ya el paciente ha desarrollado DPN,

por tanto, la afectación autonómica se presentaría de forma concomitante al daño de fibras sensoriales [238]. Las pruebas diagnósticas incluyen el examen clínico y los CARTs, que presentan resultados patológicos en un 7% de los diabéticos en el momento del diagnóstico. Los CARTs se consideran el *gold standard* para el diagnóstico de afectación cardiovascular autonómica, por una buena reproducibilidad, además de elevadas Se y Sp, por ser tests seguros y no invasivos [193]. El termotest se puede utilizar como test de screening de CAN en la práctica clínica para seleccionar a aquellos pacientes diabéticos que deberían ser posteriormente sometidos a un estudio más profundo de CAN [158]. Para el diagnóstico de CAN se pueden utilizar los tests de función sudomotora y los QST, que han demostrado ser de gran utilidad para estudiar la función de nervios autónomos cardiovasculares y para evaluar el desarrollo y evolución de la CAN en diabéticos tipo 2 [159, 239].

Otra de las complicaciones descritas en hombres con diabetes, tanto en casos de diabetes tipo 1 como tipo 2, es la **disfunción eréctil**, siendo la presencia de CAN y neuropatía periférica los principales factores de riesgo para desarrollar esta disfunción eréctil [160]. Además, su presencia es predictora de eventos cardiovasculares y se asocia a isquemia miocárdica silente [193].

5.8. QST en fibromialgia

La fibromialgia y la NFP son entidades diferentes, pero con elementos en común, que dificultan el diagnóstico diferencial en muchas ocasiones [240]. En torno a un 50% de los pacientes presenta afectación de fibra fina nerviosa, con reducción de la IENFD y alteración en la función de fibras C [13, 241, 242]. En comparación a los controles, parece que los pacientes con fibromialgia y NFP tendrían incrementos en los umbrales de percepción de frío y calor tal como se ha observado en los QST [161, 162], incremento en las latencias N1 y disminución de la amplitud en los potenciales evocados relacionados con el dolor [161]. Los pacientes con fibromialgia presentan perfiles sensoriales diferentes a los pacientes que sólo tienen NFP, con predominio de hiperalgesia térmica e hiperalgesia mecánica, mientras que en los segundos predominan los de pérdida sensorial e hiperalgesia mecánica [162].

5.9. QST en CIPN

La CIPN es la complicación neurológica más frecuente ocasionada por la QT [243]. Entre los quimioterápicos relacionados con esta neuropatía destacan los taxanos, la vincristina y los derivados del platino [48]. Suele ser distal, simétrica,

con distribución “en guante y calcetín” y de mayor afectación sensorial con pérdida de la sensibilidad térmica y dolorosa [244, 245]. Se estima que la neuropatía periférica afecta a un 30% de pacientes en tratamiento quimioterápico, aunque si se evalúa durante el primer mes de tratamiento ese porcentaje supera el 60% [246]. Su incidencia aumenta con la dosis acumulada y, en ocasiones, se hace necesaria una reducción de la dosis del fármaco o, incluso puede llevar a la interrupción del tratamiento [163, 247].

La CIPN puede interferir en el tratamiento de los pacientes con cáncer y reducir considerablemente su calidad de vida, y dado que no tiene un tratamiento efectivo, resulta muy importante su detección precoz para intentar minimizar su impacto [248, 249]. La presencia de un déficit sensorial en QST previo a la administración de QT incrementa el riesgo de desarrollar CIPN [250].

Los QST permiten identificar la CIPN al presentar parámetros térmicos y de vibración alterados [163, 164].

5.10. QST en algunas enfermedades metabólicas

Los QST se han aplicado en el estudio de NFP asociada a varias enfermedades metabólicas como amiloidosis, enfermedad de Fabry o enfermedad de Gaucher.

Los dos estudios incluidos en este informe que valoraron los QST en pacientes con Fabry tenían objetivos de estudio diferentes, pero ambos encontraron mayor afectación de fibra pequeña en hombres. En uno de los estudios [165] la alteración de los parámetros CDT y TSL, pero no del WDT, según la opinión de los autores, podría indicar que cuando se desarrolla NFP en pacientes con enfermedad de Fabry, se produce sólo afectación de fibras A δ o que, al menos, la afectación de estas fibras es superior a la de fibras C. Este mismo hallazgo había sido descrito en otros estudios en pacientes con enfermedad de Fabry [251]. Por el contrario, la presencia de NFP por otras etiologías como diabetes, amiloidosis o lupus se asocia a afectación de ambos tipos de fibras pequeñas. En el otro estudio [166], los hombres presentaban mayor afectación de fibra pequeñas y mostraban una reducción en la amplitud de los potenciales evocados. Consideran que los PREP son una prueba diagnóstica sencilla de aplicar y que aporta unas mediciones objetivas para detectar la afectación de fibras pequeñas A δ , con la ventaja frente al examen neurológico y los QST de no requerir la colaboración del paciente.

El termotest puede ser útil en pacientes con **amiloidosis** en los que los umbrales térmicos muestran incrementos significativos, que son aún mayores si el paciente presenta dolor neuropático. Además, contribuye al estudio de perfiles

somatosensoriales siendo el patrón de pérdida sensorial el más afectado en estos pacientes [167].

En pacientes con **enfermedad de Gaucher** no se han realizado muchos estudios sobre dolor [168]. Generalmente se ha asociado a la afectación ósea, pero otra posibilidad es su relación con el desarrollo de neuropatía periférica [252]. La ERT suele controlar el dolor óseo, pero en pacientes sometidos a un tratamiento sustitutivo de larga duración se pudo observar la aparición de un dolor con perfil sensorial de afectación de la percepción de temperatura e hipoestesia en miembros inferiores, estando típicamente afectada la percepción al frío más que al calor, debido a la afectación de fibras fibras, con un patrón similar al descrito en pacientes con enfermedad de Fabry [165].

En todos los pacientes, la biopsia cutánea y la IENFD demostraron afectación de fibras pequeñas, incluso en aquellos pacientes que no habían iniciado el tratamiento, lo que descartaba la correlación con la ERT. Por esto, se sugiere que la NFP sería una característica constitutiva de la enfermedad de Gaucher y el dolor podría aparecer como una complicación a largo plazo debido al daño estructural en el SNP, independiente del dolor óseo que sí responde a la ERT. En estos pacientes resulta muy importante diferenciar entre dolor óseo y neurológico para establecer el tratamiento adecuado y evitar una escalada de dosis del ERT inefectiva y que conlleva, además, un incremento de costes.

5.11. QST en otras enfermedades

Para estudiar NFP en pacientes con **SPI**, la utilidad de los QST y QSART no parece confirmada ni para su diagnóstico ni para valorar la severidad del síndrome [169].

Para la valoración de pacientes con **hEDS** con dolor crónico, algunas pruebas de QST parecen demostrar cierto grado de afectación neurológica en las articulaciones más dolorosas, pero se dispone de pocos resultados concluyentes [170].

En casi el 45% de los pacientes afectados de **POTS** se ha descrito una reducción en la IENFD. A menudo, este trastorno coexiste con NFP. A pesar de que los valores diagnósticos de Se, Sp y exactitud diagnóstica de la IENFD fueron más altos que los de QST y que los de signos clínicos, se propone una combinación de QST y signos clínicos en pacientes con POTS y sospecha de NFP antes de ser sometidos a una biopsia [171].

En pacientes con **covid persistente**, algunos de los síntomas descritos incluyen fatiga, pérdida de memoria o pérdida del gusto y olfato, que se han atribuido a una neurodegeneración ocasionada por el virus SARS-CoV-2 o a una disregulación inmunitaria con neurodegeneración secundaria o a ambas [253]. En estos casos, tanto la biopsia cutánea como la CCM han encontrado NFP. Algunas comorbilidades como la presencia de diabetes, obesidad o hipertensión, entre otras, parecen influir en el desarrollo de la neuropatía sensorial.

En el estudio de Ponirakis y cols. [172] no se encontró asociación entre la severidad de los déficits sensoriales y el posterior desarrollo de covid persistente, que, sin embargo, sí había sido sugerido por otros autores [254, 255]. Consideran de gran utilidad clínica utilizar la información aportada por los QST para la valoración inicial de pacientes con covid y posible neuropatía y para su seguimiento posterior.

Algunos autores consideran que esta enfermedad puede exacerbar los síntomas de una NFP, pero que el desarrollo *de novo* de la NFP por covid-19 es un fenómeno poco frecuente [256]. Por el contrario, otros [254] han confirmado que algunos síntomas de NFP se desarrollan tras la infección por SARS-CoV-2, independientemente de la severidad de la covid-19 y que no es infrecuente la asociación entre covid persistente y NFP. De hecho, en algunos pacientes con covid persistente se han descrito síntomas autonómicos como el POTS, dolor y disestesias, que sugieren la presencia de alteración en fibras pequeñas [31]. Otros síntomas frecuentes como fatiga, intolerancia al ejercicio, disfunción sudomotora, anosmia, ageusia, dificultad para dormir, dolor de cabeza o niebla mental, también podrían deberse a NFP. Sin embargo, se sospecha que la prevalencia de NFP en pacientes con covid persistente puede estar infraestimada porque su diagnóstico es complicado, especialmente en casos de presentación atípica [31, 257], pero también se reconoce que el uso de cuestionarios y otras pruebas diagnósticas para evaluar el dolor neuropático ha sido escaso en estos pacientes [254, 255]. Algunos estudios [258, 259] han demostrado una pérdida significativa de fibras pequeñas corneales utilizando la CCM, respaldando la asociación que existe entre NFP y covid persistente.

En la revisión de Bandenilli y cols. [260], recientemente publicada, se muestra una visión general de las posibilidades diagnósticas de las complicaciones por las secuelas postagudas de covid, su posible afectación multiorgánica, la evolución clínica y los tratamientos empleados hasta el momento. En dos estudios se incluye el uso de QST. En uno, el dispositivo empleado es el TSA-2 para medir la respuesta de las fibras pequeñas de C y A δ al dolor y la temperatura, donde se observa que en los pacientes afectados por estas secuelas, la capacidad de detectar el calor es menor que en los controles sanos [261]; en otro estudio, siguiendo los criterios

diagnósticos Besta, de los 26 pacientes con síndrome doloroso por covid persistente, 12 tenían anomalías en la biopsia de piel y/o en QST compatibles con la NFP [262]. En el caso de NFP asociada a la condición post covid, existe una escasez de datos sobre la prevalencia y la duración de las secuelas postagudas, así como la ausencia de criterios de clasificación unificados y protocolos estandarizados [260].

5.12. Calidad de vida

Los **estudios de calidad de vida** incluidos en el informe han destacado que la NFP se relaciona con una disminución significativa de la calidad de vida, que surge de una combinación de factores físicos y psicológicos [33]. Además, se ha informado de que los datos de umbrales térmicos y de IENFD se correlacionan con el deterioro de la calidad de vida (Lin 2015). Existe un amplio consenso en que la neuropatía se asocia con una mala salud física, psicológica y social. La NFP perjudica la calidad de vida y el sueño de los pacientes y aumenta su ansiedad y depresión en mayor grado en comparación con el dolor sin características neuropáticas o la ausencia de dolor [87].

5.13. Perspectivas del paciente

Los **estudios cualitativos** incluidos en este informe han destacado las percepciones de pacientes respecto al sentir y vivir con la neuropatía. Los hallazgos muestran que no es suficiente observar sólo la patología desde un enfoque de medición exclusivamente biomédico, sino que se deben considerar además las experiencias distintas de la enfermedad y del cuerpo, los cambios en la vida cotidiana de pacientes, y las experiencias del padecimiento, sufrimiento o dolencia personal (*illness*).

Aunque en los estudios revisados no se informa de la relación de los pacientes con las pruebas QST u otro tipo de tecnología diagnóstica, un estudio ha planteado el valor que puede aportar la incorporación de una evaluación sensorial cualitativa durante la aplicación de la prueba QST en el desarrollo de un protocolo de investigación de métodos mixtos, el cual combina datos cualitativos sobre las experiencias de pacientes y datos cuantitativos con mediciones psicofísicas. En la fase cualitativa se emplearon notas de campo, preguntas abiertas y cerradas, y uso de ilustraciones para apoyar la descripción de la percepción sensorial de los participantes [209, 263, 264].

Los estudios cualitativos revelaron experiencias diversas y complejas de la enfermedad desde la perspectiva de pacientes. Los resultados han resaltado la

importancia de cómo se perciben los síntomas de la neuropatía, cuáles son los síntomas sensoriales, las experiencias con el dolor sentido y el impacto en la calidad de vida, y en algunos casos las respuestas adaptativas a estos cambios. En el caso de la diabetes, a los diez años del diagnóstico, al menos el 50% de los pacientes con diabetes tipo 2 desarrollan algún tipo de neuropatía, siendo la gran mayoría de casos una DSPN, que es progresiva y difícil de tratar, y se asocia según los pacientes con cargas físicas, psicosociales y económicas, que a veces son leves pero que pueden ser graves [265].

En el caso de la CIPN, se informa de una cierta falta de información o retraso en la comunicación del riesgo del tratamiento oncológico por parte de los profesionales de la salud [173, 174]. La experiencia del cáncer por sí sola en pacientes puede conducir a la angustia psicológica (síntomas de depresión y de ansiedad), cuando se acompaña además de la CIPN, estos síntomas pueden empeorar e impactar de forma negativa en la calidad de vida. El diagnóstico de CIPN no es sencillo, no se aconseja un sólo método según las directrices de ESMO y ASCO, y existen grandes diferencias regionales en la evaluación, la incidencia y prevalencia [266]. Los datos de un estudio cualitativo holandés sobre la organización de los servicios de salud y la atención al paciente, a partir de las entrevistas a profesionales de la oncología, neurología y especialistas del dolor, ponen de manifiesto la falta de protocolos y una limitada eficacia de los tratamientos existentes. La coordinación interdisciplinaria y la sensibilización entre proveedores de la atención sanitaria plantean grandes desafíos. En este trabajo se propone mejorar el conocimiento de las guías internacionales, centrarse en los aspectos organizativos y elaborar protocolos nacionales y regionales, además de mejorar el registro de las complicaciones (incluido la CIPN) e identificar pacientes en riesgo [266]. Todo ello define la necesidad de un esfuerzo para determinar métodos de evaluación apropiados en la clínica y un replanteamiento de las prácticas clínicas actuales [267].

La dificultad del diagnóstico del dolor sobrecarga los sistemas de salud, además de los costes de tratamiento, discapacidad y absentismo laboral. El tratamiento para el dolor neuropático todavía es en gran medida desconocido y, a veces, la única opción es soportar el dolor. Los medicamentos recomendados a menudo no proporcionan un alivio satisfactorio. Además, el dolor crónico suele presentar síntomas como cambios de sueño y fatiga, como señalan algunos resultados de los estudios cualitativos, que afectan significativamente la calidad de vida. El dolor complica el descanso, ya que los pacientes pueden sentirse agitados e inquietos debido a los estímulos dolorosos [268].

Los resultados cualitativos han mostrado algunos problemas derivados de la falta de comunicación de los pacientes en los espacios de la consulta de los servicios de salud. Como se ha señalado previamente, el dolor neuropático a

menudo no se discute en la consulta. En Europa los servicios especializados de diagnóstico y tratamiento del dolor son muy variables [269]. Para mejorar la calidad de la atención sanitaria a la NFP, se ha establecido un servicio especializado en diagnóstico de NFP en Países Bajos, donde el examen neurológico incluye NCS y de pruebas QST. Un equipo multidisciplinar discute los resultados diagnósticos para seleccionar opciones de tratamiento basadas en la evidencia, y adaptadas a la situación del paciente [269]. La satisfacción de los pacientes se considera un indicador de evaluación y mejora de la calidad en la atención de la salud. Una atención centrada en el paciente precisa más implicación de éste para que los servicios de salud presten más atención a las preocupaciones y preferencias de pacientes [270].

Por tanto, el dolor neuropático es un desafío para pacientes y profesionales debido al impacto que supone para pacientes que lo padecen y al esfuerzo por llegar a un tratamiento por parte de los profesionales. Algunos estudios abordan también las disparidades de atención al manejo del dolor según el origen étnico de los pacientes, y el nexo entre los valores y creencias culturales con las experiencias del dolor [271].

5.14. Limitaciones de los estudios incluidos

Algunas limitaciones encontradas se refieren a la población, con patologías muy diversas, e incluyendo un escaso número de pacientes; con objetivos de estudio muy diferentes entre los artículos incluidos; otras limitaciones se deben al diseño como estudios de casos y controles, a la inclusión de pacientes, que no siempre ha sido consecutiva; se han utilizado distintas pruebas diagnósticas; tampoco la interpretación de resultados de las diferentes pruebas realizadas ha sido ciega entre observadores en todos los casos; los procedimientos para realizar las diferentes pruebas del QST y la medición de sus resultados han presentado algunas diferencias; las variables de resultados también han sido diferentes entre estudios y en pocos casos han ofrecido datos de exactitud diagnóstica sino de fiabilidad o sobre el grado de acuerdo entre varias pruebas; en muy pocos estudios se han encontrado resultados de comparaciones de efectividad diagnóstica entre QST y otras pruebas.

Esta baja calidad metodológica en los artículos publicados sobre termotest y QST también ha sido señalada por otros autores como Truini y cols. [186]. Sin embargo, y a diferencia de los que ocurre en estudios de intervenciones terapéuticas, a pesar de esta baja calidad, la recomendación para el uso de los QST se ha considerado moderada o fuerte porque se tienen en cuenta otros elementos de interés como los beneficios y daños de la prueba diagnóstica o su coste.

6. Conclusiones

En relación a la revisión realizada

1. La NFP supone un reto a nivel diagnóstico, terapéutico y de seguimiento. Se enmarca entre los síndromes dolorosos crónicos y ha ido adquiriendo cada vez más relevancia por su repercusión en la calidad de vida de los pacientes.
2. Existe numerosa literatura publicada sobre el uso de termotest y de QST para el diagnóstico de NFP. No obstante, los artículos primarios presentan un tamaño muestral pequeño y una gran heterogeneidad clínica incluyendo diversas patologías etiológicas o asociadas a la NFP, además de NFP con diferentes grados de evolución y con y sin dolor. Además, se ha encontrado una alta heterogeneidad en aspectos relacionados con la tecnología, tanto en los métodos empleados en la realización del termotest o QST, como en los dispositivos utilizados, y en lo referente a las pruebas de comparación aplicadas a los pacientes. Por todo ello, la calidad metodológica de estos estudios resulta baja y la certeza de los resultados obtenidos es débil, no siendo posible generalizar los resultados.
3. El termotest y QST se deben utilizar como pruebas diagnósticas complementarias, siendo la exploración clínica y el examen neurológico los métodos diagnósticos que más información aportan en el estudio de pacientes con NFP.
4. El termotest y QST deben realizarse por profesionales expertos, en centros con la certificación adecuada y siguiendo protocolos establecidos para garantizar la fiabilidad de los mismos y alcanzar la mayor efectividad diagnóstica posible.
5. Dado el carácter psicofísico de estas pruebas, es imprescindible la colaboración del paciente por lo que no se aconsejan en poblaciones con pérdida cognitiva ni en población infantil.
6. Otras pruebas diagnósticas complementarias que deben realizarse a los pacientes con sospecha de NFP son los estudios de función motora, la CCM, la microneurografía o la biopsia cutánea.

7. Por tratarse de una prueba no invasiva y por su alta efectividad diagnóstica, la CCM podría ser la opción más adecuada con la que comparar los resultados del termotest o QST, tanto para el diagnóstico inicial como para el seguimiento del paciente y valoración de la respuesta al tratamiento.
8. Una de las indicaciones más interesantes del termotest y QST es la identificación de perfiles somatosensoriales que contribuyan a una medicina personalizada, al permitir la clasificación de los pacientes en candidatos a terapias potencialmente más efectivas.
9. En cuanto a seguridad, el termotest y QST son pruebas seguras para el paciente y los profesionales que las aplican. Únicamente hay que cuidar que la temperatura aplicada en el termodo no sea excesiva para no dañar la piel, cuando se valoran los umbrales térmicos de percepción y de dolor.
10. No se han encontrado estudios de evaluación económica sobre el termotest o QST que estudien su eficiencia en comparación a otras pruebas diagnósticas.
11. No se ha hallado ningún estudio que abordara las experiencias de pacientes en cuanto a técnicas diagnósticas, uso de QST y de termotest. Los estudios cualitativos han destacado las experiencias de pacientes respecto a los síntomas de NFP, el impacto en las actividades de la vida cotidiana y en la calidad de vida en salud. El dolor y otras complicaciones no sólo afectan al área física sino también a la dimensión psicológica, funcional y social.

Para futuras investigaciones

1. Son necesarios estudios con adecuada calidad metodológica, incluyendo un número más alto de pacientes, y que garanticen una homogeneidad clínica, etiológica y de procedimiento del QST o termotest.
2. Promover la generación de resultados comparativos entre el QST y otras pruebas diagnósticas, en especial la biopsia cutánea y la CCM, con el fin de establecer qué prueba tendría mayor valor diagnóstico y mayor utilidad clínica dependiendo de la etiología de la NFP o de su grado de evolución.

3. Los futuros estudios deberían aportar información sobre perfiles somatosensoriales y resultados comparativos de evolución de la NFP o del dolor frente a diferentes fármacos, de modo que se avance en el conocimiento del tratamiento personalizado más efectivo en cada paciente de acuerdo con determinadas características.
4. Resultaría interesante explorar posibles dispositivos portátiles que faciliten la implementación de los QST o del termotest en la práctica clínica, que puedan realizarse fuera de grandes centros hospitalarios o de departamentos de investigación neurofisiológicos, que consuman un menor tiempo de realización y de la conclusión de resultados, y que ofrezcan costes más competitivos.
5. Apoyar futuros estudios que aborden la comprensión de las experiencias de pacientes en cuanto a la enfermedad, el diagnóstico y la atención al problema de salud, y la comunicación entre profesionales y pacientes.

7. Referencias

1. Valls-Sole J. Challenges in the diagnosis and treatment of small fiber neuropathies. *Arq Neuropsiquiatr* 2018, 76(3):129-130.
2. Contijoch C, Izquierdo MF, Arrabal L. Neuropatía de fibras pequeñas: una revisión. *SEMERGEN* 2019, 46(4):277-282.
3. Raasing LRM, Vogels OJM, Veltkamp M, van Swol CFP, Grutters JC. Current View of Diagnosing Small Fiber Neuropathy. *J Neuromuscul Dis* 2021, 8(2):185-207.
4. O'Connor AB. Neuropathic pain: quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2009, 27(2):95-112.
5. Gordoís A, Scuffham P, Shearer A, Oglesby A, Tobian JA. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. *Diabetes Care* 2003, 26(6):1790-1795.
6. Stewart JD, Low PA, Fealey RD. Distal small fiber neuropathy: results of tests of sweating and autonomic cardiovascular reflexes. *Muscle Nerve* 1992, 15(6):661-665.
7. Thaisethawatkul P, Fernandes Filho JA, Herrmann DN. Autonomic evaluation is independent of somatic evaluation for small fiber neuropathy. *J Neurol Sci* 2014, 344(1-2):51-54.
8. Ng Wing Tin S, Ciampi de Andrade D, Goujon C, Planté-Bordeneuve V, Créange A, Lefaucheur JP. Sensory correlates of pain in peripheral neuropathies. *Clin Neurophysiol* 2014, 125(5):1048-1058.
9. Backonja MM, Attal N, Baron R, Bouhassira D, Drangholt M, Dyck PJ, Edwards RR, Freeman R, Gracely R, Haanpaa MH *et al.* Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. *Pain* 2013, 154(9):1807-1819.
10. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, Gu Q, Eberhardt MS, Wolz M, Burt V, Curtin L, Engelgau M, Geiss L. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population ≥ 40 years of age with and without diabetes: 1999-2000 national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care* 2004, 27(7):1591-1597.

11. Peters MJ, Bakkers M, Merckies IS, Hoeijmakers JG, van Raak EP, Faber CG. Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: a survey in the Netherlands. *Neurology* 2013, 81(15):1356-1360.
12. Tavee J, Zhou L. Small fiber neuropathy: A burning problem. *Cleve Clin J Med* 2009, 76(5):297-305.
13. Grayston R, Czanner G, Elhadd K, Goebel A, Frank B, Üçeyler N, Malik RA, Alam U. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: Implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2019, 48(5):933-940.
14. Spanakis EK, Golden SH. Race/ethnic difference in diabetes and diabetic complications. *Curr Diab Rep* 2013, 13(6):814-823.
15. Taylor YJ, Davis ME, Mahabaleshwarakar R, Spencer MD. Racial/Ethnic Disparities in Diabetes Care and Outcomes: A Mixed Methods Study. *Journal of Health Disparities Research and Practice* 2018, 11(2).
16. Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, Freeman R, Finnerup NB, Jensen TS. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol* 2017, 16(11):934-944.
17. Sharma S, Vas P, Rayman G. Small Fiber Neuropathy in Diabetes Polyneuropathy: Is It Time to Change? *J Diabetes Sci Technol* 2022, 16(2):321-331.
18. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal Symmetric Polyneuropathy: A Review. *Jama* 2015, 314(20):2172-2181.
19. Gondim FAA, Barreira AA, Claudino R, Cruz MW, Cunha F, Freitas MRG, Franca MC, Goncalves MVM, Marques W, Nascimento OJM *et al.* Definition and diagnosis of small fiber neuropathy: consensus from the Peripheral Neuropathy Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr* 2018, 76(3):200-208.
20. Mirian A, Aljohani Z, Grushka D, Florendo-Cumbermack A. Diagnosis and management of patients with polyneuropathy. *CMAJ* 2023, 195(6):E227-e233.
21. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal Symmetric Polyneuropathy in 2020. *Jama* 2020, 324(1):90-91.

22. Attal N, Bouhassira D, Gautron M, Vaillant JN, Mitry E, Lepère C, Rougier P, Guirimand F. Thermal hyperalgesia as a marker of oxaliplatin neurotoxicity: a prospective quantified sensory assessment study. *Pain* 2009, 144(3):245-252.
23. Themistocleous AC, Ramirez JD, Serra J, Bennett DL. The clinical approach to small fibre neuropathy and painful channelopathy. *Pract Neurol* 2014, 14(6):368-379.
24. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, Mathioudakis AG, Wuyts WA, Wells A, Rottoli P, Nunes H, Lower EE, Judson MA *et al.* ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2021, 58(6).
25. Hoitsma E, De Vries J, Drent M. The small fiber neuropathy screening list: Construction and cross-validation in sarcoidosis. *Respir Med* 2011, 105(1):95-100.
26. Tavee J, Culver D. Sarcoidosis and small-fiber neuropathy. *Curr Pain Headache Rep* 2011, 15(3):201-206.
27. Körei AE, Istenes I, Papanas N, Kempler P. Small-Fiber Neuropathy: A Diabetic Microvascular Complication of Special Clinical, Diagnostic, and Prognostic Importance. *Angiology* 2016, 67(1):49-57.
28. Chan AC, Wilder-Smith EP. Small fiber neuropathy: Getting bigger! *Muscle Nerve* 2016, 53(5):671-682.
29. Faber CG, Hoeijmakers JG, Ahn HS, Cheng X, Han C, Choi JS, Estacion M, Lauria G, Vanhoutte EK, Gerrits MM *et al.* Gain of function Nav1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy. *Ann Neurol* 2012, 71(1):26-39.
30. de Greef BTA, Hoeijmakers JGJ, Gorissen-Brouwers CML, Geerts M, Faber CG, Merkies ISJ. Associated conditions in small fiber neuropathy - a large cohort study and review of the literature. *Eur J Neurol* 2018, 25(2):348-355.
31. Gemignani F. Small Fiber Neuropathy and SARS-CoV-2 Infection. Another piece in the long COVID puzzle? *Muscle Nerve* 2022, 65(4):369-370.
32. Di Stefano G, Falco P, Galosi E, De Stefano G, Di Pietro G, Leone C, Litewczuk D, Tramontana L, Strano S, Truini A. Pain associated with COVID-19 vaccination is unrelated to skin biopsy abnormalities. *Pain Rep* 2023, 8(5):e1089.

33. Bakkers M, Faber CG, Hoeijmakers JG, Lauria G, Merkies IS. Small fibers, large impact: quality of life in small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2014, 49(3):329-336.
34. Sopacua M, Hoeijmakers JGJ, Merkies ISJ, Lauria G, Waxman SG, Faber CG. Small-fiber neuropathy: Expanding the clinical pain universe. *J Peripher Nerv Syst* 2019, 24(1):19-33.
35. Lin MT, Lee LJ, Chao CC, Hsieh ST. Quality of life in polyneuropathy: association with biomarkers of small fiber impairment. *Health Qual Life Outcomes* 2015, 13:169.
36. Oaklander AL, Nolano M. Scientific Advances in and Clinical Approaches to Small-Fiber Polyneuropathy: A Review. *JAMA Neurol* 2019,76(10):1240-1251.
37. Zhou L. Small Fiber Neuropathy. *Semin Neurol* 2019, 39(5):570-577.
38. Hanewinkel R, van Oijen M, Ikram MA, van Doorn PA. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol* 2016, 31(1):5-20.
39. Gorson KC, Herrmann DN, Thiagarajan R, Brannagan TH, Chin RL, Kinsella LJ, Ropper AH. Non-length dependent small fibre neuropathy/ganglionopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008, 79(2):163-169.
40. Verdugo RJ, Matamala JM, Inui K, Kakigi R, Valls-Solé J, Hansson P, Nilsen KB, Lombardi R, Lauria G, Petropoulos IN *et al.* Review of techniques useful for the assessment of sensory small fiber neuropathies: Report from an IFCN expert group. *Clin Neurophysiol* 2022, 136:13-38.
41. Montes Castillo ML. Por qué debemos saber sobre neuropatía de fibras pequeñas (NFP). *Rev Mex Med Fis Rehab* 2015, 27((3-4)):64-65.
42. Schley M, Bayram A, Rukwied R, Dusch M, Konrad C, Benrath J, Geber C, Birklein F, Hägglöf B, Sjögren N *et al.* Skin innervation at different depths correlates with small fibre function but not with pain in neuropathic pain patients. *Eur J Pain* 2012, 16(10):1414-1425.
43. Jensen TS, Baron R, Haanpaa M, Kalso E, Loeser JD, Rice ASC, Treede RD. A new definition of neuropathic pain. *Pain* 2011, 152(10):2204-2205.
44. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008, 70(18):1630-1635.

45. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D, Cruccu G, Freeman R, Hansson P, Nurmikko T *et al.* Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain* 2016, 157(8):1599-1606.
46. Alcántara Montero A, Ibor Vidal PJ. Revisar la definición del dolor neuropático: un gran desafío. *Medicina de Familia SEMERGEN* 2019, 45(2):73-74.
47. Alcántara-Montero A, Pacheco-Vasconcelos SR. Actualización en el abordaje diagnóstico y terapéutico del dolor neuropático desde atención primaria (I). *Med Gen Fam* 2021, 10(1):22-27.
48. Hansson P, Backonja M, Bouhassira D. Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: clinical and research application in neuropathic pain states. *Pain* 2007, 129(3):256-259.
49. Vaegter HB, Andersen PG, Madsen MF, Handberg G, Enggaard TP: Prevalence of neuropathic pain according to the IASP grading system in patients with chronic non-malignant pain. *Pain Med* 2014, 15(1):120-127.
50. Attal N, Bouhassira D, Baron R, Dostrovsky J, Dworkin RH, Finnerup N, Gourlay G, Haanpaa M, Raja S, Rice AS *et al.* Assessing symptom profiles in neuropathic pain clinical trials: can it improve outcome? *Eur J Pain* 2011, 15(5):441-443.
51. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008, 136(3):380-387.
52. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain* 2014, 155(4):654-662.
53. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 2006, 7(4):281-289.
54. Zolezzi DM, Alonso-Valerdi LM, Ibarra-Zarate DI. Chronic neuropathic pain is more than a perception: Systems and methods for an integral characterization. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2022, 136:104599.
55. Alcántara Montero A, Ibor Vidal PJ. Limitaciones, controversias y desafíos de las guías de práctica clínica sobre el manejo farmacológico del dolor neuropático. *Medicina de Familia SEMERGEN* 2024, 50(7):102276.

56. Akabane AL, Smith GP. Cutaneous manifestations of small fibre polyneuropathy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022, 36(1):100-107.
57. Jensen TS, Backonja MM, Hernández Jiménez S, Tesfaye S, Valensi P, Ziegler D. New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Diab Vasc Dis Res* 2006, 3(2):108-119.
58. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Cruccu G, Davis KD *et al.* The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain* 2019, 160(1):53-59.
59. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain--a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2006, 2(2):95-106.
60. Finnerup NB, Jensen TS. Mechanisms of disease: mechanism-based classification of neuropathic pain-a critical analysis. *Nat Clin Pract Neurol* 2006, 2(2):107-115.
61. Nijs J, Leysen L, Adriaenssens N, Aguilar Ferrandiz ME, Devoogdt N, Tassenoy A, Ickmans K, Goubert D, van Wilgen CP, Wijma AJ *et al.* Pain following cancer treatment: Guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive and central sensitization pain. *Acta Oncol* 2016, 55(6):659-663.
62. Nijs J, Van Houdenhove B, Oostendorp RA. Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Man Ther* 2010, 15(2):135-141.
63. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS *et al.* Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015, 14(2):162-173.
64. Baron R, Forster M, Binder A. Subgrouping of patients with neuropathic pain according to pain-related sensory abnormalities: a first step to a stratified treatment approach. *Lancet Neurol* 2012, 11(11):999-1005.
65. Maier C, Baron R, Tölle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Gierthmühlen J, Flor H, Geber C, Hüge V *et al.* Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 2010, 150(3):439-450.

66. Edwards RR, Schreiber KL, Dworkin RH, Turk DC, Baron R, Freeman R, Jensen TS, Latremoliere A, Markman JD, Rice ASC *et al.* Optimizing and Accelerating the Development of Precision Pain Treatments for Chronic Pain: IMMPACT Review and Recommendations. *J Pain* 2023, 24(2):204-225.
67. Baron R, Maier C, Attal N, Binder A, Bouhassira D, Cruccu G, Finnerup NB, Haanpää M, Hansson P, Hüllemann P *et al.* Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain* 2017, 158(2):261-272.
68. Vollert J, Maier C, Attal N, Bennett DLH, Bouhassira D, Enax-Krumova EK, Finnerup NB, Freynhagen R, Gierthmühlen J, Haanpää M *et al.* Stratifying patients with peripheral neuropathic pain based on sensory profiles: algorithm and sample size recommendations. *Pain* 2017, 158(8):1446-1455.
69. Attal N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations. *Rev Neurol (Paris)* 2019, 175(1-2):46-50.
70. Moisset X, Bouhassira D, Attal N. French guidelines for neuropathic pain: An update and commentary. *Rev Neurol (Paris)* 2021, 177(7):834-837.
71. Moisset X, Page MG, Pereira B, Choiniere M. Pharmacological treatments of neuropathic pain: real-life comparisons using propensity score matching. *Pain* 2022, 163(5):964-974.
72. Price R, Smith D, Franklin G, Gronseth G, Pignone M, David WS, Armon C, Perkins BA, Bril V, Rae-Grant A *et al.* Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary: Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology* 2022, 98(1):31-43.
73. Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, Gurieva I, Al Kaabi J, Mankovsky B, Martinka E, Radulian G, Nguyen KT, Stirban AO *et al.* Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract* 2022, 186:109063.
74. Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H: Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Can Fam Physician* 2017, 63(11):844-852.

75. Guidelines N: Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. . Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/resources/neuropathic-pain-in-adults-pharmacological-management-in-nonspecialist-settings-pdf-35109750554053> (última actualización: 22 September 2020).
76. Busquets Julià C, Faulí Prats A. Novedades en el tratamiento del dolor neuropático. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología* 2012, 13(3):103-109.
77. Andrew R, Derry S, Taylor RS, Straube S, Phillips CJ. The costs and consequences of adequately managed chronic non-cancer pain and chronic neuropathic pain. *Pain Pract* 2014, 14(1):79-94.
78. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V *et al.* Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012, 380(9859):2163-2196.
79. Brumovsky PR, González S, Vivé JE, Marchevsky E. Neuropathic Pain (Part I). An update on its definition, mechanisms and diagnosis. *NeuroTarget* 2011, 6(272):21-28.
80. Attal N, Bouhassira D, Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. *Lancet Neurol* 2018, 17(5):456-466.
81. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001, 92(1-2):147-157.
82. Szewczyk AK, Jamroz-Wiśniewska A, Rejdak K. Possible Neuropathic Pain in Clinical Practice-Review on Selected Diagnostic Tools and Its Further Challenges. *Diagnostics (Basel)* 2022, 13(1).
83. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A *et al.* Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005, 114(1-2):29-36.
84. Perez C, Galvez R, Huelbes S, Insausti J, Bouhassira D, Diaz S, Rejas J. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health Qual Life Outcomes* 2007, 5:66.

85. VanDenKerkhof EG, Stitt L, Clark AJ, Gordon A, Lynch M, Morley-Forster PK, Nathan HJ, Smyth C, Toth C, Ware MA *et al.* Sensitivity of the DN4 in Screening for Neuropathic Pain Syndromes. *Clin J Pain* 2018, 34(1):30-36.
86. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Greco C, Cacciotti L, Marfia GA. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 2012, 29(5):578-585.
87. Hamdan A, Galvez R, Katati M. Shedding light on neuropathic pain: Current and emerging tools for diagnosis, screening, and quantification. *SAGE open medicine* 2024, 12:20503121231218985.
88. Cid J, Acuña JP, de Andrés J, Díaz L, Gómez-Caro L: ¿Qué y cómo evaluar al paciente con dolor crónico? Evaluación del paciente con dolor crónico. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2014, 25(4):687-697.
89. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006, 22(10):1911-1920.
90. Samper Bernal D, Moneris Tabasco MM, Homs Riera M, Soler Pedrola M. Etiología y manejo de la neuropatía diabética dolorosa. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 2010, 17(6):286-296.
91. Portenoy R. Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. *Curr Med Res Opin* 2006, 22(8):1555-1565.
92. Krause SJ, Backonja MM. Development of a neuropathic pain questionnaire. *Clin J Pain* 2003, 19(5):306-314.
93. De Stefano G, Truini A. An overview of diagnosis and assessment methods for neuropathic pain. *Presse medicale (Paris, France: 1983)* 2024, 53(2):104234.
94. Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology* 1997, 48(2):332-338.
95. Fishbain DA, Lewis JE, Cutler R, Cole B, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Can the neuropathic pain scale discriminate between non-neuropathic and neuropathic pain? *Pain Med* 2008, 9(2):149-160.

96. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, Rostaing S, Lanteri-Minet M, Collin E, Grisart J *et al.* Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* 2004, 108(3):248-257.
97. Bouhassira D, Branders S, Attal N, Fernandes AM, Demolle D, Barbour J, Ciampi de Andrade D, Pereira A. Stratification of patients based on the Neuropathic Pain Symptom Inventory: development and validation of a new algorithm. *Pain* 2021, 162(4):1038-1046.
98. Maxwell C: Sensitivity and accuracy of the visual analogue scale: a psychophysical classroom experiment. *Br J Clin Pharmacol* 1978, 6(1):15-24.
99. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P, Haythornthwaite JA, Iannetti GD *et al.*: NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011, 152(1):14-27.
100. Karcioglu O, Topacoglu H, Dikme O, Dikme O. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *The American Journal of Emergency Medicine* 2018, 36(4):707-714.
101. Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain* 1983, 17(2):197-210.
102. Keller S, Bann CM, Dodd SL, Schein J, Mendoza TR, Cleeland CS. Validity of the brief pain inventory for use in documenting the outcomes of patients with noncancer pain. *Clin J Pain* 2004, 20(5):309-318.
103. Singleton JR, Bixby B, Russell JW, Feldman EL, Peltier A, Goldstein J, Howard J, Smith AG. The Utah Early Neuropathy Scale: a sensitive clinical scale for early sensory predominant neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2008, 13(3):218-227.
104. Devigili G, Rinaldo S, Lombardi R, Cazzato D, Marchi M, Salvi E, Eleopra R, Lauria G. Diagnostic criteria for small fibre neuropathy in clinical practice and research. *Brain* 2019, 142(12):3728-3736.
105. Calle Pascual AL, Runkle Vega I, Díaz Pérez JA, Durán Herveda A, Romero Péres L. Técnicas de exploración de la sensibilidad en la patología del pie. *Av Diabetol* 2006, 22:42-49.

106. Di Stefano G, La Cesa S, Leone C, Pepe A, Galosi E, Fiorelli M, Valeriani M, Lacerenza M, Pergolini M, Biasiotta A *et al.* Diagnostic accuracy of laser-evoked potentials in diabetic neuropathy. *Pain* 2017, 158(6):1100-1107.
107. Madsen CS, Finnerup NB, Baumgärtner U. Assessment of small fibers using evoked potentials. *Scand J Pain* 2014, 5(2):111-118.
108. Papanas N, Ziegler D. Corneal confocal microscopy: a new technique for early detection of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep* 2013, 13(4):488-499.
109. Tavakoli M, Hossain P, Malik RA. Clinical applications of corneal confocal microscopy. *Clin Ophthalmol* 2008, 2(2):435-445.
110. Tavakoli M, Malik RA. Corneal confocal microscopy: a novel non-invasive technique to quantify small fibre pathology in peripheral neuropathies. *J Vis Exp* 2011(47).
111. Petropoulos IN, Manzoor T, Morgan P, Fadavi H, Asghar O, Alam U, Ponirakis G, Dabbah MA, Chen X, Graham J *et al.* Repeatability of in vivo corneal confocal microscopy to quantify corneal nerve morphology. *Cornea* 2013, 32(5):e83-89.
112. Gad H, Petropoulos IN, Khan A, Ponirakis G, MacDonald R, Alam U, Malik RA. Corneal confocal microscopy for the diagnosis of diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2022, 13(1):134-147.
113. Vallbo ÅB. Microneurography: how it started and how it works. *J Neurophysiol* 2018, 120(3):1415-1427.
114. Ackerley R, Watkins RH. Microneurography as a tool to study the function of individual C-fiber afferents in humans: responses from nociceptors, thermoreceptors, and mechanoreceptors. *J Neurophysiol* 2018, 120(6):2834-2846.
115. Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies/ Peripheral Nerve Society. Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst* 2010, 15(2):79-92.

116. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI, Nolano M, Merkies ISJ, Polydefkis M, Smith AG *et al.* European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *European Journal of Neurology* 2010, 17(7):903-e949.
117. Lauria G, Cornblath DR, Johansson O, McArthur JC, Mellgren SI, Nolano M, Rosenberg N, Sommer C. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol* 2005, 12(10):747-758.
118. Provitera V, Gibbons CH, Wendelschafer-Crabb G, Donadio V, Vitale DF, Stancanelli A, Caporaso G, Liguori R, Wang N, Santoro L *et al.* A multi-center, multinational age- and gender-adjusted normative dataset for immunofluorescent intraepidermal nerve fiber density at the distal leg. *Eur J Neurol* 2016, 23(2):333-338.
119. Lauria G, Bakkers M, Schmitz C, Lombardi R, Penza P, Devigili G, Smith AG, Hsieh S-T, Mellgren SI, Umaphathi T *et al.* Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2010, 15(3):202-207.
120. Lauria G, Lombardi R, Camozzi F, Devigili G. Skin biopsy for the diagnosis of peripheral neuropathy. *Histopathology* 2009, 54(3):273-285.
121. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA, Asbury AK, Szigeti K, Lupski JR, Latov N *et al.* Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2009, 72(2):177-184.
122. Basantsova NY, Starshinova AA, Dori A, Zinchenko YS, Yablonskiy PK, Shoenfeld Y. Small-fiber neuropathy definition, diagnosis, and treatment. *Neurol Sci* 2019, 40(7):1343-1350.
123. Illigens BM, Gibbons CH. Sweat testing to evaluate autonomic function. *Clin Auton Res* 2009, 19(2):79-87.
124. 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(11):948-953.

125. Siao P, Kaku M. A Clinician's Approach to Peripheral Neuropathy. *Semin Neurol* 2019, 39(5):519-530.
126. Mainka T, Maier C, Enax-Krumova EK. Neuropathic pain assessment: update on laboratory diagnostic tools. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015, 28(5):537-545.
127. Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, Treede RD. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain* 2006, 10(1):77-88.
128. Hafner J, Lee G, Joester J, Lynch M, Barnes EH, Wrigley PJ, Ng K. Thermal quantitative sensory testing: a study of 101 control subjects. *J Clin Neurosci* 2015, 22(3):588-591.
129. Castellar SM, Díaz JA, Ortiz F. Valores normales de la prueba cuantitativa sensorial en mujeres colombianas. *Rev Col Med Fis Rehab* 2016, 26(2):169-173.
130. Van Driel MEC, Huygen F, Rijdsdijk M. Quantitative sensory testing: a practical guide and clinical applications. *BJA Educ* 2024, 24(9):326-334.
131. Schliessbach J, Siegenthaler A, Bütikofer L, Vuilleumier P, Jüni P, Stamer U, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Predicting drug efficacy in chronic low back pain by quantitative sensory tests. *Eur J Pain* 2018, 22(5):973-988.
132. Santiago S, Espinosa ML, Perez-Conde MC, Merino M, Ferrer T. [Small fiber dysfunction in peripheral neuropathies]. *Rev Neurol* 1999, 28(6):543-554.
133. Barraza-Sandoval G, Casanova-Mollá J, Valls-Solé J. Neurophysiological assessment of painful neuropathies. *Expert Rev Neurother* 2012, 12(11):1297-1309; quiz 1310.
134. Chong PST, Cros DP. Review: quantitative sensory testing equipment and reproducibility studies. *American association of electrodiagnostic medicine* 2001.
135. Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede DR, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Botefur IC *et al.* Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006, 123(3):231-243.

136. Navarro X, Kennedy WR. Evaluation of thermal and pain sensitivity in type I diabetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991, 54(1):60-64.
137. Avellanal M, Riquelme I, Díaz-Regañón G. Quantitative Sensory Testing in pain assesment and treatment. Brief review and algorithmic management proposal. *Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed)* 2020, 67(4):187-194.
138. Gierthmühlen J, Baron R. Neuropathic Pain. *Semin Neurol* 2016, 36(5):462-468.
139. Pfau DB, Greffrath W, Schilder A, Magerl W, Ohler C, Westermann A, Maier C, Doppler K, Sommer C, Orth M *et al*: Technical and clinical performance of the thermo-test device “Q-Sense” to assess small fibre function: A head-to-head comparison with the “Thermal Sensory Analyzer” TSA in diabetic patients and healthy volunteers. *Eur J Pain* 2019, 23(10):1863-1878.
140. Ponirakis G, Odriozola MN, Odriozola S, Petropoulos IN, Azmi S, Fadavi H, Alam U, Asghar O, Marshall A, Miro A *et al*. NerveCheck: An inexpensive quantitative sensory testing device for patients with diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2016, 113:101-107.
141. The HTA Core Model® for Rapid Relative Effectiveness Assessments [https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/06/HTACoreModel_ForRapidREAs4.2-3.pdf]
142. HTA Core Model ® Online User guide [<http://www.eunethta.eu/hta-core-model>]
143. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine* 2011, 155(8):529-536.
144. Lucas NP, Macaskill P, Irwig L, Bogduk N. The development of a quality appraisal tool for studies of diagnostic reliability (QAREL). *Journal of clinical epidemiology* 2010, 63(8):854-861.
145. Moloney NA, Hall TM, Doody CM. Reliability of thermal quantitative sensory testing: a systematic review. *J Rehabil Res Dev* 2012, 49(2):191-207.
146. Cano Arana A, González Gil T, Cabello López JB. Plantilla para ayudarte a entender un estudio cualitativo. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe;. *Cuaderno III* p3-8 2010.

147. Gierthmühlen J, Binder A, Förster M, Baron R. Do We Measure What Patients Feel?: An Analysis of Correspondence Between Somatosensory Modalities Upon Quantitative Sensory Testing and Self-reported Pain Experience. *Clin J Pain* 2018, 34(7):610-617.
148. Üçeyler N, Vollert J, Broll B, Riediger N, Langjahr M, Saffer N, Schubert AL, Siedler G, Sommer C. Sensory profiles and skin innervation of patients with painful and painless neuropathies. *Pain* 2018, 159(9):1867-1876.
149. Bakkers M, Faber CG, Reulen JP, Hoeijmakers JG, Vanhoutte EK, Merkies IS. Optimizing temperature threshold testing in small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2015, 51(6):870-876.
150. Blackmore D, Siddiqi ZA. Diagnostic Criteria for Small Fiber Neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2017, 18(3):125-131.
151. Fabry V, Gerdelat A, Acket B, Cintas P, Rousseau V, Uro-Coste E, Evrard SM, Pavy-Le Traon A. Which Method for Diagnosing Small Fiber Neuropathy? *Front Neurol* 2020, 11:342.
152. Cho EB, Seok JM, Min JH, Suh BC, Park KJ, Kim BJ. ‘Sirim’ (Cold) Pain as a Common Symptom in Korean Patients with Clinically Suspected Small-Fiber Neuropathy. *J Clin Neurol* 2019, 15(4):480-487.
153. Lefaucheur JP, Wahab A, Planté-Bordeneuve V, Sène D, Ménard-Lefaucheur I, Rouie D, Tebbal D, Salhi H, Créange A, Zouari H *et al.* Diagnosis of small fiber neuropathy: A comparative study of five neurophysiological tests. *Neurophysiol Clin* 2015, 45(6):445-455.
154. Egenolf N, Zu Altenschildesche CM, Kress L, Eggermann K, Namer B, Gross F, Klitsch A, Malzacher T, Kampik D, Malik RA *et al.* Diagnosing small fiber neuropathy in clinical practice: a deep phenotyping study. *Ther Adv Neurol Disord* 2021, 14(1):1-13.
155. Geber C, Klein T, Azad S, Birklein F, Gierthmühlen J, Hüge V, Lauchart M, Nitzsche D, Stengel M, Valet M *et al.* Test-retest and interobserver reliability of quantitative sensory testing according to the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): a multi-centre study. *Pain* 2011, 152(3):548-556.
156. Ponirakis G, Odriozola MN, Odriozola S, Petropoulos IN, Azmi S, Ferdousi M, Fadavi H, Alam U, Marshall A, Jeziorska M *et al.* NerveCheck for the Detection of Sensory Loss and Neuropathic Pain in Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2016, 18(12):800-805.

157. Raputova J, Rajdova A, Vollert J, Srotova I, Rebhorn C, Üçeyler N, Birklein F, Sommer C, Vlckova E, Bednarik J. Continuum of sensory profiles in diabetes mellitus patients with and without neuropathy and pain. *Eur J Pain* 2022, 26(10):2198-2212.
158. Potockova V, Mala S, Hoskovicova L, Capek V, Nedelka T, Riedlbauchova L, Baumgartner D, Mensova L, Mazanec R. Thermal quantitative sensory testing as a screening tool for cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *Brain Behav* 2022, 12(3):e2506.
159. Guo S, Wang W, Huang H, Bi Y, Jin Y, Li C, Zhu D, Wang L. Quantitative sensory testing can effectively predict cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2021, 58(11):1541-1549.
160. Azmi S, Ferdousi M, Alam U, Petropoulos IN, Ponirakis G, Marshall A, Asghar O, Fadavi H, Jones W, Tavakoli M *et al*. Small-fibre neuropathy in men with type 1 diabetes and erectile dysfunction: a cross-sectional study. *Diabetologia* 2017, 60(6):1094-1101.
161. Üçeyler N, Zeller D, Kahn AK, Kewenig S, Kittel-Schneider S, Schmid A, Casanova-Molla J, Reiners K, Sommer C. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain* 2013, 136(Pt 6):1857-1867.
162. Leone C, Galosi E, Esposito N, Falco P, Fasolino A, Di Pietro G, Di Stefano G, Camerota F, Vollert J, Truini A. Small-fibre damage is associated with distinct sensory phenotypes in patients with fibromyalgia and small-fibre neuropathy. *Eur J Pain* 2023, 27(1):163-173.
163. Bennedsgaard K, Ventzel L, Andersen NT, Themistocleous AC, Bennett DL, Jensen TS, Tankisi H, Finnerup NB. Oxaliplatin- and docetaxel-induced polyneuropathy: clinical and neurophysiological characteristics. *J Peripher Nerv Syst* 2020, 25(4):377-387.
164. Zhi WI, Baser RE, Kwon A, Chen C, Li SQ, Piulson L, Seluzicki C, Panageas KS, Harte SE, Mao JJ *et al*. Characterization of chemotherapy-induced peripheral neuropathy using patient-reported outcomes and quantitative sensory testing. *Breast Cancer Res Treat* 2021, 186(3):761-768.
165. Biegstraaten M, Binder A, Maag R, Hollak CE, Baron R, van Schaik IN. The relation between small nerve fibre function, age, disease severity and pain in Fabry disease. *Eur J Pain* 2011, 15(8):822-829.

166. Üçeyler N, Kahn AK, Kramer D, Zeller D, Casanova-Molla J, Wanner C, Weidemann F, Katsarava Z, Sommer C. Impaired small fiber conduction in patients with Fabry disease: a neurophysiological case-control study. *BMC Neurol* 2013, 13:47.
167. Galosi E, Leonardi L, Falco P, Di Pietro G, Fasolino A, Esposito N, Leone C, Di Stefano G, Inghilleri M, Luigetti M *et al.* Functional and morphometric assessment of small-fibre damage in late-onset hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: the controversial relation between small-fibre-related symptoms and diagnostic test findings. *Amyloid* 2023, 30(1):59-66.
168. Devigili G, De Filippo M, Ciana G, Dardis A, Lettieri C, Rinaldo S, Macor D, Moro A, Eleopra R, Bembi B. Chronic pain in Gaucher disease: skeletal or neuropathic origin? *Orphanet J Rare Dis* 2017, 12(1):148.
169. Lim YM, Chang SE, Chung S, Kang BH, Kim KK. Small fiber function in drug naïve patients with idiopathic restless legs syndrome. *J Clin Neurosci* 2012, 19(5):702-705.
170. Bénistan K, Martinez V. Pain in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: New insights using new criteria. *Am J Med Genet A* 2019, 179(7):1226-1234.
171. Billig SCI, Schauermaann JC, Rolke R, Katona I, Schulz JB, Maier A. Quantitative sensory testing predicts histological small fiber neuropathy in postural tachycardia syndrome. *Neurol Clin Pract* 2020, 10(5):428-434.
172. Ponirakis G, Odriozola A, Ortega L, Martinez L, Odriozola S, Torrens A, Coroleu D, Martínez S, Sanz X, Ponce M *et al.* Quantitative sensory testing defines the trajectory of sensory neuropathy after severe COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract* 2024, 207:111029.
173. Tanay MAL, Armes J, Ream E. The experience of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adult cancer patients: a qualitative thematic synthesis. *European journal of cancer care* 2017, 26(5).
174. Kim EY, Hong SJ. Real-Life Experiences of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Patients with Cancer: A Qualitative Meta-Synthesis Study. *Seminars in oncology nursing* 2023, 39(5):151499.
175. Roed ML, Severinsen MT, Maksten EF, Jørgensen L, Enggaard H. Cured but not well - haematological cancer survivors' experiences of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in everyday life: a phenomenological-hermeneutic study. *Journal of cancer survivorship : research and practice* 2024.

176. Storey S, Draucker C, Haurert L, Von Ah D. The Experience of Peripheral Neuropathy Symptoms in Breast Cancer Survivors With Diabetes. *Cancer nursing* 2024, 47(4):E279-e286.
177. Gok Metin Z, Arslan IE. Diabetic Peripheral Neuropathic Pain From the Perspective of Turkish Patients: A Qualitative Study. *Journal of transcultural nursing : official journal of the Transcultural Nursing Society* 2018, 29(6):514-522.
178. Kanera IM, van Laake-Geelen CCM, Ruijgrok JM, Goossens M, de Jong JR, Verbunt JA, Geerts M, Smeets R, Kindermans HPJ. Living with painful diabetic neuropathy: insights from focus groups into fears and coping strategies. *Psychology & health* 2019, 34(1):84-105.
179. Vogel S, Gylfadottir S, Finnerup N, Jensen T. Diabetic polyneuropathy and neuropathic pain: findings from a qualitative study. *Practical Diabetes* 2020, 37:211-215.
180. Alkandari M, Hollywood A. People's experiences living with peripheral neuropathy: a qualitative study. *Front Pain Res (Lausanne)* 2023, 4:1162405.
181. Scott W, Garcia Calderon Mendoza Del Solar M, Kemp H, McCracken LM, A CdCW, Rice ASC. A qualitative study of the experience and impact of neuropathic pain in people living with HIV. *Pain* 2020, 161(5):970-978.
182. Damci A, Hoeijmakers JGJ, de Jong J, Faber CG, de Mooij MAC, Verbunt J, Goossens M. Living with small fiber neuropathy: insights from qualitative focus group interviews. *The Journal of international medical research* 2022, 50(11):3000605221132463.
183. Bakkers M, Faber CG, Peters MJ, Reulen JP, Franssen H, Fischer TZ, Merkies IS. Temperature threshold testing: a systematic review. *J Peripher Nerv Syst* 2013, 18(1):7-18.
184. Haroutounian S, Todorovic MS, Leinders M, Campagnolo M, Gewandter JS, Dworkin RH, Freeman R. Diagnostic criteria for idiopathic small fiber neuropathy: A systematic review. *Muscle Nerve* 2021, 63(2):170-177.
185. Sierra-Silvestre E, Somerville M, Bisset L, Coppieters MW. Altered pain processing in patients with type 1 and 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of pain detection thresholds and pain modulation mechanisms. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020, 8(1).

186. Truini A, Aleksovska K, Anderson CC, Attal N, Baron R, Bennett DL, Bouhassira D, Cruccu G, Eisenberg E, Enax-Krumova E *et al.* Joint European Academy of Neurology-European Pain Federation-Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol* 2023, 30(8):2177-2196.
187. May S, Littlewood C, Bishop A. Reliability of procedures used in the physical examination of non-specific low back pain: a systematic review. *Aust J Physiother* 2006, 52(2):91-102.
188. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1998, 52(6):377.
189. Gibbons CH. Small fiber neuropathies. *Continuum (Minneapolis)* 2014, 20(5 Peripheral Nervous System Disorders):1398-1412.
190. Said G. Small fiber involvement in peripheral neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2003, 16(5):601-602.
191. de Schryver EL, van Schelven LJ, Notermans NC, de Valk HW, Oey PL. Small-fibre neuropathy can be detected in patients with chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Eur J Neurol* 2011, 18(7):1003-1005.
192. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, Broglio L, Granieri E, Lauria G. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008, 131(Pt 7):1912-1925.
193. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A *et al.* Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010, 33(10):2285-2293.
194. Thaisetthawatkul P, Fernandes Filho JA, Herrmann DN. Contribution of QSART to the diagnosis of small fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2013, 48(6):883-888.
195. Heldestad V, Linder J, Sellersjo L, Nordh E. Reproducibility and influence of test modality order on thermal perception and thermal pain thresholds in quantitative sensory testing. *Clin Neurophysiol* 2010, 121(11):1878-1885.

196. Javed S, Petropoulos I, Tavakoli M, Malik R. Clinical and diagnostic features of small fiber damage in diabetic polyneuropathy. *Handbook of clinical neurology* 2014, 126:275-290.
197. Siao P, Cros DP. Quantitative sensory testing. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003, 14(2):261-286.
198. Strand N, Wie C, Peck J, Maita M, Singh N, Dumbroff J, Tieppo Francio V, Murphy M, Chang K, Dickerson DM *et al.* Small Fiber Neuropathy. *Current Pain and Headache Reports* 2022, 26(6):429-438.
199. Malek N, Hutchinson J, Naz A, Cordivari C. Evaluation of small fibre neuropathies. *Pract Neurol* 2024.
200. Piscosquito G, Provitera V, Mozzillo S, Caporaso G, Borreca I, Stancanelli A, Manganelli F, Santoro L, Nolano M. The analysis of epidermal nerve fibre spatial distribution improves the diagnostic yield of skin biopsy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2021, 47(2):210-217.
201. Bailly F. The challenge of differentiating fibromyalgia from small-fiber neuropathy in clinical practice. *Joint Bone Spine* 2021, 88(6):105232.
202. Vollert J, Attal N, Baron R, Freynhagen R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Rice ASC, Segerdahl M, Serra J *et al.* Quantitative sensory testing using DFNS protocol in Europe: an evaluation of heterogeneity across multiple centers in patients with peripheral neuropathic pain and healthy subjects. *Pain* 2016, 157(3):750-758.
203. Lefaucheur JP. [Painful neuropathies and small fiber involvement]. *Rev Neurol (Paris)* 2014, 170(12):825-836.
204. Scherens A, Maier C, Haussleiter IS, Schwenkreis P, Vlckova-Moravcova E, Baron R, Sommer C. Painful or painless lower limb dysesthesias are highly predictive of peripheral neuropathy: comparison of different diagnostic modalities. *Eur J Pain* 2009, 13(7):711-718.
205. Schmelz M. Quantitative sensory test correlates with neuropathy, not with pain. *Pain* 2018, 159(3):409-410.
206. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Gibbons CH, Giurini JM, Hilliard ME *et al.* 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023, 46(Suppl 1):S203-s215.

207. Shield BCB. Quantitative Sensory Testing. <https://www.bcbs.com/> 2023.
208. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiological reviews* 2021, 101(1):259-301.
209. Martins I, Golden JP, Neto FL. Editorial: Women in science: neuropathic pain. *Front Pain Res (Lausanne)* 2023, 4:1273636.
210. Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain* 2003, 102(1-2):1-8.
211. Kennedy DL, Vollert J, Ridout D, Alexander CM, Rice ASC. Responsiveness of quantitative sensory testing-derived sensory phenotype to disease-modifying intervention in patients with entrapment neuropathy: a longitudinal study. *Pain* 2021, 162(12):2881-2893.
212. Davis MP. Cancer-Related Neuropathic Pain: Review and Selective Topics. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018, 32(3):417-431.
213. Maier C, Baron R, Tolle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Gierthmuhlen J, Flor H, Geber C, Hugel V *et al.* Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 2010, 150(3):439-450.
214. Baron R, Dickenson AH, Calvo M, Dib-Hajj SD, Bennett DL. Maximizing treatment efficacy through patient stratification in neuropathic pain trials. *Nat Rev Neurol* 2023, 19(1):53-64.
215. Finnerup NB, Haroutounian S, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpaa M, Jensen TS, Kamerman PR, McNicol E, Moore A *et al.* Neuropathic pain clinical trials: factors associated with decreases in estimated drug efficacy. *Pain* 2018, 159(11):2339-2346.
216. Demant DT, Lund K, Vollert J, Maier C, Segerdahl M, Finnerup NB, Jensen TS, Sindrup SH. The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: a randomised, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study. *Pain* 2014, 155(11):2263-2273.
217. European Medicines Agency: EMA/CHMP/970057/2011: guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain. *Disponible en:* <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-development-medicinal-products-intended-treatment-pain-scientific-guideline#ema-inpage-item-9065> 2016.

218. Yeh SJ. Thermal quantitative sensory testing. *Acta Neurol Taiwan* 2012, 21(4):149-151.
219. Reulen JP, Lansbergen MD, Verstraete E, Spaans F. Comparison of thermal threshold tests to assess small nerve fiber function: limits vs. levels. *Clin Neurophysiol* 2003, 114(3):556-563.
220. Defrin R, Pick CG, Peretz C, Carmeli E. A quantitative somatosensory testing of pain threshold in individuals with mental retardation. *Pain* 2004, 108(1-2):58-66.
221. Meier PM, Berde CB, DiCanzio J, Zurakowski D, Sethna NF. Quantitative assessment of cutaneous thermal and vibration sensation and thermal pain detection thresholds in healthy children and adolescents. *Muscle Nerve* 2001, 24(10):1339-1345.
222. Pfau DB, Geber C, Birklein F, Treede RD. Quantitative sensory testing of neuropathic pain patients: potential mechanistic and therapeutic implications. *Curr Pain Headache Rep* 2012, 16(3):199-206.
223. Dias P, Tavares I, Fonseca S, Pozza DH. Outcomes of a QST Protocol in Healthy Subjects and Chronic Pain Patients: A Controlled Clinical Trial. *Biomedicines* 2023, 11(4).
224. Magerl W, Krumova EK, Baron R, Tolle T, Treede RD, Maier C. Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain* 2010, 151(3):598-605.
225. Cosentino G, Antoniazzi E, Bonomi L, Cavigioli C, D'Agostino M, Todisco M, Tassorelli C. Age-, gender- and body site-specific reference values of thermal Quantitative Sensory Testing in the Italian population using the Q-sense device. *Neurol Sci* 2023, 44(12):4481-4489.
226. Finsterer J, Scorza FA. Small fiber neuropathy. *Acta Neurol Scand* 2022, 145(5):493-503.
227. Watson JC, Dyck PJB. Peripheral Neuropathy: A Practical Approach to Diagnosis and Symptom Management. *Mayo Clinic Proceedings* 2015, 90(7):940-951.
228. Zhu GC, Bottger K, Slater H, Cook C, Farrell SF, Hailey L, Tampin B, Schmid AB. Concurrent validity of a low-cost and time-efficient clinical sensory test battery to evaluate somatosensory dysfunction. *Eur J Pain* 2019, 23(10):1826-1838.

- 229.Reimer M, Forstenpointner J, Hartmann A, Otto JC, Vollert J, Gierthmuhlen J, Klein T, Hullemann P, Baron R. Sensory bedside testing: a simple stratification approach for sensory phenotyping. *Pain Rep* 2020, 5(3):e820.
- 230.Wasan AD, Alter BJ, Edwards RR, Argoff CE, Sehgal N, Walk D, Moeller-Bertram T, Wallace MS, Backonja M. Test-Retest and Inter-Examiner Reliability of a Novel Bedside Quantitative Sensory Testing Battery in Postherpetic Neuralgia Patients. *J Pain* 2020, 21(7-8):858-868.
- 231.Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr Diab Rep* 2019, 19(10):86.
- 232.Sorensen L, Molyneaux L, Yue DK. The relationship among pain, sensory loss, and small nerve fibers in diabetes. *Diabetes Care* 2006, 29(4):883-887.
- 233.Raputova J, Srotova I, Vlckova E, Sommer C, Üçeyler N, Birklein F, Rittner HL, Rebhorn C, Adamova B, Kovalova I *et al*. Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy: a cross-sectional observational study. *Pain* 2017, 158(12):2340-2353.
- 234.Themistocleous AC, Ramirez JD, Shillo PR, Lees JG, Selvarajah D, Orengo C, Tesfaye S, Rice ASC, Bennett DLH. The Pain in Neuropathy Study (PiNS): a cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy. *Pain* 2016, 157(5):1132-1145.
- 235.Kahn R. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. Quantitative sensory testing. *Diabetes Care* 1992, 15(8):1092-1094.
- 236.Shy ME, Frohman EM, So YT, Arezzo JC, Cornblath DR, Giuliani MJ, Kincaid JC, Ochoa JL, Parry GJ, Weimer LH. Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003, 60(6):898-904.
- 237.Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, Martin CL, Cleary PA, Albers JW, Feldman EL, Group DER. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med* 2012, 29(7):937-944.

238. Røikjer J, Croosu SS, Hansen TM, Frøkjær JB, Brock C, Mørch CD, Ejskjaer N. The co-existence of sensory and autonomic neuropathy in type 1 diabetes with and without pain. *Acta Diabetol* 2023.
239. Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. *Diabetes Metab J* 2019, 43(1):3-30.
240. Jansch S, Evdokimov D, Egenolf N, Meyer Zu Altenschildesche C, Kress L, Uceyler N. Distinguishing fibromyalgia syndrome from small fiber neuropathy: a clinical guide. *Pain Rep* 2024, 9(1):e1136.
241. Berwick R, Barker C, Goebel A. The diagnosis of fibromyalgia syndrome. *Clin Med (Lond)* 2022, 22(6):570-574.
242. Marshall A, Rapteas L, Burgess J, Riley D, Anson M, Matsumoto K, Bennett A, Kaye S, Marshall A, Dunham J *et al.* Small fibre pathology, small fibre symptoms and pain in fibromyalgia syndrome. *Sci Rep* 2024, 14(1):3947.
243. Velasco R, Bruna J. Neuropatía inducida por quimioterapia: un problema no resuelto. *Neurología* 2010, 25(2):116-131.
244. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Ann Neurol* 2017, 81(6):772-781.
245. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci* 2019, 20(6).
246. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, Colvin LA, Fallon M. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain* 2014, 155(12):2461-2470.
247. Cavaletti G, Cornblath DR, Merkies ISJ, Postma TJ, Rossi E, Frigeni B, Alberti P, Bruna J, Velasco R, Argyriou AA *et al.* The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: from consensus to the first validity and reliability findings. *Ann Oncol* 2013, 24(2):454-462.
248. Hou S, Huh B, Kim HK, Kim KH, Abdi S. Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Systematic Review and Recommendations. *Pain Physician* 2018, 21(6):571-592.

- 249.Desforges AD, Hebert CM, Spence AL, Reid B, Dhaibar HA, Cruz-Topete D, Cornett EM, Kaye AD, Urits I, Viswanath O. Treatment and diagnosis of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: An update. *Biomed Pharmacother* 2022, 147:112671.
- 250.Gordon-Williams R, Farquhar-Smith P. Recent advances in understanding chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *F1000Res* 2020, 9.
- 251.Dütsch M, Hilz MJ. Neurological complications in Fabry disease. *Rev Med Interne* 2010, 31 Suppl 2:S243-250.
- 252.Biegstraaten M, Mengel E, Marodi L, Petakov M, Niederau C, Giraldo P, Hughes D, Mrcic M, Mehta A, Hollak CE *et al*. Peripheral neuropathy in adult type 1 Gaucher disease: a 2-year prospective observational study. *Brain* 2010, 133(10):2909-2919.
- 253.Joshi D, Gyanpuri V, Pathak A, Chaurasia RN, Mishra VN, Kumar A, Singh VK, Dhiman NR. Neuropathic Pain Associated with COVID-19: a Systematic Review of Case Reports. *Curr Pain Headache Rep* 2022, 26(8):595-603.
- 254.Abrams RMC, Simpson DM, Navis A, Jette N, Zhou L, Shin SC. Small fiber neuropathy associated with SARS-CoV-2 infection. *Muscle Nerve* 2022, 65(4):440-443.
- 255.Oaklander AL, Mills AJ, Kelley M, Toran LS, Smith B, Dalakas MC, Nath A. Peripheral Neuropathy Evaluations of Patients With Prolonged Long COVID. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022, 9(3).
- 256.Shouman K, Vanichkachorn G, Cheshire WP, Suarez MD, Shelly S, Lamotte GJ, Sandroni P, Benarroch EE, Berini SE, Cutsforth-Gregory JK *et al*. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. *Clin Auton Res* 2021, 31(3):385-394.
- 257.Gemignani F, Bellanova MF, Saccani E. Long-COVID phenotypes and small fiber neuropathy. *J Neurol Sci* 2023, 444:120490.
- 258.Bitirgen G, Korkmaz C, Zamani A, Ozkagnici A, Zengin N, Ponirakis G, Malik RA. Corneal confocal microscopy identifies corneal nerve fibre loss and increased dendritic cells in patients with long COVID. *Br J Ophthalmol* 2022, 106(12):1635-1641.
- 259.Midena E, Cosmo E, Cattelan AM, Briani C, Leoni D, Capizzi A, Tabacchi V, Parrozzani R, Midena G, Frizziero L. Small Fibre Peripheral Alterations Following COVID-19 Detected by Corneal Confocal Microscopy. *J Pers Med* 2022, 12(4).

260. Bandinelli F, Di Carlo M, Colantuono VA, Nozzoli F, Salaffi F, Chiocchetti B, Nucci E, Masticci A, Gherardi E, Manetti M. Post-COVID-19 Small Fiber Neuropathy as a New Emerging Quality of Life-Threatening Disease: A Systematic Review. *Microorganisms* 2025, 13(2).
261. Azcue N, Del Pino R, Acera M, Fernández-Valle T, Ayo-Mentxakatorre N, Pérez-Concha T, Murueta-Goyena A, Lafuente JV, Prada A, López de Munain A *et al.* Dysautonomia and small fiber neuropathy in post-COVID condition and Chronic Fatigue Syndrome. *J Transl Med* 2023, 21(1):814.
262. Falco P, Litewczuk D, Di Stefano G, Galosi E, Leone C, De Stefano G, Di Pietro G, Tramontana L, Ciardi MR, Pasculli P *et al.* Small fibre neuropathy frequently underlies the painful long-COVID syndrome. *Pain* 2024.
263. Bordeleau M, Léonard G, Gauthier L, Ferland CE, Backonja M, Vollert J, Marchand S, Jackson P, Cantin L, Prud'Homme M. Classification of Qualitative Fieldnotes Collected During Quantitative Sensory Testing: A Step Towards the Development of a New Mixed Methods Approach in Pain Research. *J Pain Res* 2021, 14:2501-2511.
264. Bordeleau M, Vincenot M, Bačkonja M, Cruz-Almeida Y, Forstenpointner J, Gauthier L, Marchand S, Mercier C, Ocaý DD, PrudHomme M *et al.* Beyond numbers: integrating qualitative analysis into quantitative sensory testing for neuropathic pain. *Front Pain Res (Lausanne)* 2024, 5:1351602.
265. Anastasi JK, Capili B. Detecting Peripheral Neuropathy in Patients with Diabetes, Prediabetes and other High-Risk Conditions: An Advanced Practice Nurse's Perspective. *Journal of medical & clinical nursing* 2022, 3(2).
266. van Haren F, Steegers MAH, Vissers KCP, van den Heuvel SAS. A qualitative evaluation of the oncologists', neurologists', and pain specialists' views on the management and care of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in The Netherlands. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2024, 32(5):301.
267. Molassiotis A, Cheng HL, Lopez V, Au JSK, Chan A, Bandla A, Leung KT, Li YC, Wong KH, Suen LKP *et al.* Are we mis-estimating chemotherapy-induced peripheral neuropathy? Analysis of assessment methodologies from a prospective, multinational, longitudinal cohort study of patients receiving neurotoxic chemotherapy. *BMC cancer* 2019, 19(1):132.

268. Martins JP, Marson FAL. A narrative review of the complex panorama regarding chronic neuropathic pain mainly for the psychological issues. *Heliyon* 2024, 10(19):e38282.
269. Geerts M, Hoeijmakers JGJ, Essers BAB, Merckies ISJ, Faber CG, Goossens M. Patient satisfaction and patient accessibility in a small fiber neuropathy diagnostic service in the Netherlands: A single-center, prospective, survey-based cohort study. *PLoS One* 2024, 19(4):e0298881.
270. Geerts M, Hoeijmakers JGJ, Essers BAB, Merckies ISJ, Faber CG, Goossens M. Development, validation and feasibility of a Patient Satisfaction Questionnaire for evaluating the quality performance of a diagnostic small fibre neuropathy service: A qualitative study. *Health expectations : an international journal of public participation in health care and health policy* 2024, 27(2):e14011.
271. Callaghan BC, Armon C, Bril V, Colbert L, David WS, Del Toro DR, Fink K, Jones LK, Kleemeier R, MacGregor LC *et al.* Polyneuropathy Quality Measurement Set: Quality Improvement in Neurology. *Neurology* 2022, 98(1):22-30.
272. Boland-Freitas R, Coward S, Lofts A, Barnes EH, Ng K. Operator differences in thermal quantitative sensory testing. *Clin Neurophysiol Pract* 2016, 1:67-68.
273. González-Duarte A, Lem-Carrillo M, Guerrero-Torres L. Normative values of quantitative sensory testing in Hispanic Latino population. *Brain Behav* 2016, 6(7):e00466.
274. Ezenwa MO, Molokie RE, Wang ZJ, Yao Y, Suarez ML, Pullum C, Schlaeger JM, Fillingim RB, Wilkie DJ. Safety and Utility of Quantitative Sensory Testing among Adults with Sickle Cell Disease: Indicators of Neuropathic Pain? *Pain Pract* 2016, 16(3):282-293.
275. Kim HK, Kim KS, Kim ME. Thermal Perception as a Key Factor for Assessing Effects of Trigeminal Nerve Injury. *J Oral Facial Pain Headache* 2017, 31(2):129-138.
276. Andrasinova T, Kalikova E, Kopacik R, Srotova I, Vlckova E, Dusek L, Bednarik J, Adamova B. Evaluation of the Neuropathic Component of Chronic Low Back Pain. *Clin J Pain* 2019, 35(1):7-17.
277. Antolak SJ, Antolak CM. Chronic Pelvic Pain: Neurogenic or Non-Neurogenic? Warm Detection Threshold Testing Supports a Diagnosis of Pudendal Neuropathy. *Pain Physician* 2018, 21(2):E125-e135.

278. Landmann G, Berger MF, Stockinger L, Opsommer E. Usefulness of laser-evoked potentials and quantitative sensory testing in the diagnosis of neuropathic spinal cord injury pain: a multiple case study. *Spinal Cord* 2017, 55(6):575-582.
279. Whitaker LH, Reid J, Choa A, McFee S, Seretny M, Wilson J, Elton RA, Vincent K, Horne AW. An Exploratory Study into Objective and Reported Characteristics of Neuropathic Pain in Women with Chronic Pelvic Pain. *PLoS One* 2016, 11(4):e0151950.
280. Zhu GC, Böttger K, Slater H, Cook C, Farrell SF, Hailey L, Tampin B, Schmid AB. Concurrent validity of a low-cost and time-efficient clinical sensory test battery to evaluate somatosensory dysfunction. *Eur J Pain* 2019, 23(10):1826-1838.
281. Bachmann CG, Rolke R, Scheidt U, Stadelmann C, Sommer M, Pavlakovic G, Happe S, Treede RD, Paulus W. Thermal hypoaesthesia differentiates secondary restless legs syndrome associated with small fibre neuropathy from primary restless legs syndrome. *Brain* 2010, 133(Pt 3):762-770.
282. Alam U, Jeziorska M, Petropoulos IN, Pritchard N, Edwards K, Dehghani C, Srinivasan S, Asghar O, Ferdousi M, Ponirakis G *et al.* Latent autoimmune diabetes of adulthood (LADA) is associated with small fibre neuropathy. *Diabet Med* 2019, 36(9):1118-1124.
283. Andersen Hammond E, Pitz M, Steinfeld K, Lambert P, Shay B. An Exploratory Randomized Trial of Physical Therapy for the Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Neurorehabil Neural Repair* 2020, 34(3):235-246.
284. Itani M, Gylfadottir S, Krøigård T, Gaist L, Holbech JV, Kristensen AG, Karlsson P, Möller S, Tankisi H, Gaist D *et al.* Comparison of diabetic and idiopathic sensory polyneuropathies with respect to nerve fibre affection and risk factors. *BMJ Neurol Open* 2022, 4(1):e000247.
285. Kolkka M, Forssell H, Virtanen A, Puhakka A, Pesonen U, Jääskeläinen SK. Neurophysiology and genetics of burning mouth syndrome. *Eur J Pain* 2019, 23(6):1153-1161.
286. Koulouris AE, Edwards RR, Dorado K, Schreiber KL, Lazaridou A, Rajan S, White J, Garcia J, Gibbons C, Freeman R. Reliability and Validity of the Boston Bedside Quantitative Sensory Testing Battery for Neuropathic Pain. *Pain Med* 2020, 21(10):2336-2347.

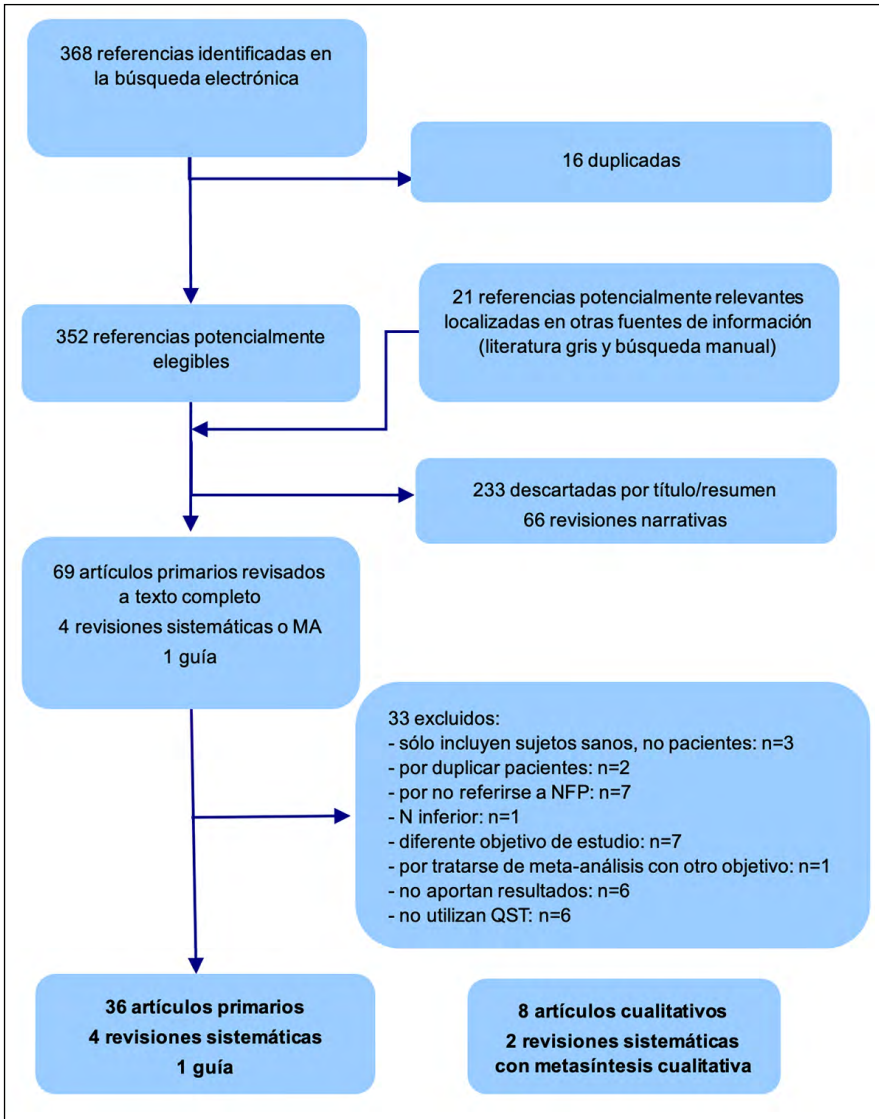
287. Madariaga VI, Tanaka H, Ernberg M. Psychophysical characterisation of burning mouth syndrome-A systematic review and meta-analysis. *J Oral Rehabil* 2020, 47(12):1590-1605.
288. Anand P, Privitera R, Yiangou Y, Donatien P, Birch R, Misra P. Trench Foot or Non-Freezing Cold Injury As a Painful Vaso-Neuropathy: Clinical and Skin Biopsy Assessments. *Front Neurol* 2017, 8:514.
289. Kharkar S, Venkatesh YS, Grothusen JR, Rojas L, Schwartzman RJ. Skin biopsy in complex regional pain syndrome: case series and literature review. *Pain Physician* 2012, 15(3):255-266.
290. Papagianni A, Ihne S, Zeller D, Morbach C, Üçeyler N, Sommer C. Clinical and apparative investigation of large and small nerve fiber impairment in mixed cohort of ATTR-amyloidosis: impact on patient management and new insights in wild-type. *Amyloid* 2022, 29(1):14-22.
291. Carmona S, Weinschelbaum R, Pardal A, Marchesoni C, Zuberbuhler P, Acosta P, Cáceres G, Kisinovsky I, Bayón L, Reisin R. Neuro-Otological and Peripheral Nerve Involvement in Fabry Disease. *Audiol Res* 2017, 7(2):176.
292. Oudejans LC, Niesters M, Brines M, Dahan A, van Velzen M. Quantification of small fiber pathology in patients with sarcoidosis and chronic pain using cornea confocal microscopy and skin biopsies. *J Pain Res* 2017, 10:2057-2065.
293. Ziegler D, Papanas N, Zhivov A, Allgeier S, Winter K, Ziegler I, Brüggemann J, Strom A, Peschel S, Köhler B *et al.* Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes* 2014, 63(7):2454-2463.
294. Tavakoli M, Marshall A, Pitceathly R, Fadavi H, Gow D, Roberts ME, Efron N, Boulton AJ, Malik RA. Corneal confocal microscopy: a novel means to detect nerve fibre damage in idiopathic small fibre neuropathy. *Exp Neurol* 2010, 223(1):245-250.
295. Zouari HG, Ng Wing Tin S, Wahab A, Damy T, Lefaucheur JP. Assessment of autonomic innervation of the foot in familial amyloid polyneuropathy. *Eur J Neurol* 2019, 26(1):94-e10.

296. Galosi E, Falco P, Di Pietro G, Leone C, Esposito N, De Stefano G, Di Stefano G, Truini A. The diagnostic accuracy of the small fiber neuropathy symptoms inventory questionnaire (SFN-SIQ) for identifying pure small fiber neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2022, 27(4):283-290.
297. Tavakoli M, Ferdousi M, Petropoulos IN, Morris J, Pritchard N, Zhivov A, Ziegler D, Pacaud D, Romanchuk K, Perkins BA *et al*. Normative values for corneal nerve morphology assessed using corneal confocal microscopy: a multinational normative data set. *Diabetes Care* 2015, 38(5):838-843.
298. Stalberg E, van Dijk H, Falck B, Kimura J, Neuwirth C, Pitt M, Podnar S, Rubin DI, Rutkove S, Sanders DB *et al*. Standards for quantification of EMG and neurography. *Clin Neurophysiol* 2019, 130(9):1688-1729.
299. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, Bloom L, Bowen JM, Brady AF, Burrows NP *et al*. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017, 175(1):8-26.

8. Anexos

ANEXO 1. Algoritmo de selección de estudios

Figura 3. Proceso de selección de estudios de efectividad del termotest.



ANEXO 2. Artículos excluidos

Tabla 10. Artículos excluidos

Estudios	Motivo de exclusión
Boland-Freitas y cols. [272], Hafner y cols. [128], González-Duarte y cols. [273].	Sólo se incluyen sujetos controles, no pacientes.
Raputova y cols. [233], Thaisetthawatkul y cols. [194].	Los pacientes del estudio son los mismos incluidos en un estudio posterior.
Ezenwa y cols. [274], Kim y cols. [275], Andrasinova y cols. [276], Antolak y cols. [277], Landman y cols. [278], Whitaker y cols. [279], Zhu y cols. [280].	La patología no es NFP.
Bachmann y cols. [281].	Número de pacientes inferior al considerado como criterio de inclusión.
Alam y cols. [282], Andersen y cols. [283], Faber y cols. [29], Itani y cols. [284], Kolkka y cols. [285], Koulouris y cols. [286], Hoitsma y cols. [25].	Diferente objetivo de estudio.
Madariaga y cols. [287].	Se trata de un meta-análisis que incluye QST en síndrome de boca ardiente.
Maier y cols. [65], Anand y cols. [288], Kharkar y cols. [289], Papagianni y cols. [290], Carmona y cols. [291], Oudejans y cols. [292].	No aportan resultados de validez ni de fiabilidad diagnóstica del QST.
Ziegler y cols. [293], Tavakoli y cols. [294], Casellini y cols. [124], Zouari y cols. [295], Galosi y cols. [296], Wasan y cols. [230].	El estudio no tiene como objeto de estudio el QST sino otras pruebas como Sudoscan, CCM o biopsia cutánea, o el estudio se refiere sólo al uso de cuestionarios para identificar NFP, pero no se aportan resultados sobre QST.

ANEXO 3. Valoración de los estudios cualitativos mediante CASPe

Tabla 11. Calidad de los estudios cualitativos.

	Roed y cols. 2024 [175]	Storey, 2024 [176]	Gok Metin y cols. 2018 [177]	Kanera 2019 [178]	Vogel y cols. 2020 [179]	Alkandari y Hollywood, 2023 [180]	Scott y cols. 2020 [181]	Damci y cols. 2022 [182]
1. ¿Se definieron de forma clara los objetivos de la investigación?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2. ¿Es congruente la metodología cualitativa?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
3. ¿El método de investigación es adecuado para alcanzar los objetivos?	Sí	Sí Información insuficiente	Sí	Sí Información insuficiente	Sí	Sí	Sí Información insuficiente	Sí
4. ¿La estrategia de selección de participantes es congruente con la pregunta de investigación y el método utilizado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
5. ¿Las técnicas de recogida de datos utilizados son congruentes con la pregunta de investigación y el método utilizado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
6. ¿Se ha reflexionado sobre la relación entre el investigador y el objeto de investigación (reflexibilidad)?	No	No	No	No	No	No	No	No
7. ¿Se han tenido en cuenta los aspectos éticos?	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
8. ¿Fue el análisis de datos suficientemente riguroso	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí Información insuficiente	Sí	Sí	Sí
9. ¿Es clara la exposición de los resultados?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
10. ¿Son aplicables los resultados de la investigación?	Sí	Sí	No	Sí	NS	Sí	No	NS

NS=no se sabe.

ANEXO 4. Características y resultados de los estudios incluidos

Autor, año, país de estudio Devigili y cols. [104], 2019. Milán, Italia.
Objetivo Se plantearon los siguientes tres objetivos: <ul style="list-style-type: none">- Analizar el grado de acuerdo entre los criterios Besta y los criterios NEURODIAB.- Estudiar el peso de los tres principales componentes: signos y/o síntomas (componente clínico), QST (componente funcional) e IENFD (componente estructural).- Establecer el algoritmo diagnóstico más fiable para pacientes con sospecha de NFP.
Tipo de estudio * Reevaluación de una cohorte de pacientes con neuropatía sensorial y análisis de cómo se reevaluaron, a partir de las historias clínicas de los pacientes. * Estudio de validación prospectivo y de seguimiento en una nueva cohorte de pacientes para confirmar la fiabilidad de los criterios diagnósticos.
Población * Estudio retrospectivo: 150 pacientes con NFP que se habían analizado aplicando los criterios Besta [192] y 99 controles sanos (ajustados por edad y sexo). * Estudio de validación: 352 pacientes (184 mujeres y 168 hombres) >18 años que acudieron por sospecha de neuropatía sensorial, entre enero de 2009 y septiembre de 2017. De ellos, 187 pacientes tenían sospecha de NFP, con síntomas positivos o negativos compatibles con neuropatía longitud-dependiente en miembros inferiores y síntomas autonómicos.
Características de las pruebas realizadas * Estudio retrospectivo: a todos los pacientes se les reasignó el valor de la IENFD en zona distal de pierna. El diagnóstico de NFP definitivo se basó en los criterios NEURODIAB, que se utilizó como <i>gold standard</i> para reclasificar a los pacientes que anteriormente habían sido diagnosticados mediante los criterios Besta. Se comparó la capacidad diagnóstica entre biopsia cutánea y umbrales de detección de calor y frío medidos mediante QST en pie y mano en los dos grupos de pacientes con diagnóstico definitivo de NFP basados en ambos criterios Besta y NEURODIAB. * Estudio de validación: a todos se les hizo examen clínico, cuestionarios de dolor, QST y biopsia cutánea. <ul style="list-style-type: none">- Cuestionarios: se utilizaron el NFP-SIQ para síntomas somáticos y autonómicos y el NPSI.- Examen clínico: presencia y distribución de signos y síntomas, para evaluación de posible alodinia dinámica y estática, alodinia al punteado de la piel con un alfiler, hiperalgesia (sensibilidad al pinchazo), alodinia térmica. Se puntuaron desde +2 a -2 para comparar con los resultados del QST. También se recogieron signos de disautonomía como alteración pupilar, en la sudoración, cambios de coloración en la piel, hipotensión ortostática, frecuencia cardíaca.- NCS para recoger potencial de acción muscular, velocidad de conducción de nervios motores, latencia motora distal, latencias de ondas-F para los nervios ulnar, peroneal y tibial, de forma bilateral. La velocidad de conducción de nervios sensoriales y el potencial de acción de nervios sensoriales se recogió para los nervios radial, mediano, ulnar, peroneo superficial, sural y sural dorsal.- Biopsia cutánea, siguiendo el protocolo de Lauria y cols. [116].- QST en pie y mano para detectar umbrales de temperatura. Se combinaron ambos métodos MLI y MLE, de manera bilateral en dorso del pie y en dorso de mano no-dominante. Después, con el MLI para WDT y CDT en zona proximal de muslo, y para CPT y CPT en todas las zonas. Orden de estudio: dorso de mano no-dominante, dorso del pie derecho, muslo proximal y dorso de pie izquierdo. El estímulo termal se evaluó con el Medoc™ TSA-2001, con una sonda de 30x30 mm, estímulo en rampa a 1°C/s desde 32°C; puntos de corte de +1,96 y -1,96. Los resultados se compararon con valores normativos publicados y con la cohorte de controles seleccionados para este estudio. El MDT se midió con los filamentos de von Frey (SenseLab, Somedic) utilizando el MLI y con 5 determinaciones. Se estudió en las mismas zonas que el estímulo térmico. Se compararon y correlacionaron los síntomas y signos clínicos con los resultados del QST. Se determinaron las curvas ROC para IENFD en pierna distal, WDT MLI en pie unilateral, WDT MLI en pie bilateral, WDT MLE en pie unilateral y WDT MLE en pie bilateral, WDT+CDT MLE y WDT+CDT MLI. Se calcularon la Se, Sp y Ex diagnóstica de las diferentes pruebas diagnósticas.

Autor, año, país de estudio

Devigili y cols. [104], 2019. Milán, Italia.

Resultados de las pruebas realizadas

- Estudio retrospectivo: el análisis ROC de efectividad diagnóstica de los criterios Besta comparando con los criterios NEURODIAB (que se consideraron el gold estándar) mostró un AUROC de los criterios Besta de 0,98, una Se del 100% y una Sp del 98,5%.

- Estudio de validación: de los 187 pacientes con posible NFP, 38 (20,3%) presentaban síntomas sensoriales pero no mostraban signos; 34 (89,4%) tenían QST y IENFD normales, 4 (10,5%) presentaron QST anormal pero IENFD normal, ninguno presentó sólo la IENFD anormal. Aplicando los criterios Besta, 149 pacientes se diagnosticarían como NFP definitiva basado en dos signos clínicos más QST y IENFD anormales (103; 69,1%) o sólo QST anormal (8; 5,4%) o sólo IENFD anormal (30; 20,1%), mientras que 8 (5,4%) pacientes no presentaron signos clínicos pero sí QST y IENFD anormales. Este último grupo de pacientes hubiera sido descartado de acuerdo a los criterios NEURODIAB que requieren la presencia de evidencia de signos clínicos.

Comparando la efectividad diagnóstica de los criterios Besta y los NEURODIAB, considerando los Besta como *gold standard*, se identificó un grupo de 149 pacientes VP, para diagnóstico de definitivo y probable de NFP, para el QST se obtuvieron los siguientes resultados: Se: 94,6%, Sp: 99% (IC 95%: 0,649-0,775), VPP: 0,993 (IC 95%: 0,97-0,99), VPN: 0,925 (IC 95%: 0,882-0,953). Para diagnóstico de posible NFP, Se: 100%, Sp: 71,5% (IC 95%: 0,965-0,998), VPP: 0,793 (IC 95%: 0,74-0,837), VPN: 1,0 (IC 95%: 0,98-1,0).

El análisis ROC mostró un mayor rendimiento diagnóstico de la IENFD en comparación al QST. QST alcanzó el mayor rendimiento cuando se determinaron ambos umbrales de detección de frío y calor en pie utilizando ambos métodos, MLE o MLI.

IENTFD en zona distal de pierna presentó un AUROC de 0,93, una Se del 94,3%, Sp del 91,9% y exactitud diagnóstica del 93,3% mientras que estos mismos parámetros para WDT+CDT en pie (LIM + LEV) fueron 0,836, 85,1%, 80,8% y 82,9%, respectivamente.

Parámetros diagnósticos de QST según el método y zona de estudio:

	AUROC	Se (%)	Sp (%)	Ex diagnóstica (%)
MLI				
WDT pie	0,606	73,7	50,5	64,2
WDT pies, bilateral	0,760	75,1	74,7	75,0
MLE				
WDT pie	0,716	67,3	78,7	72,0
WDT pies, bilateral	0,809	78,7	78,8	78,7
WDT+CDT pies	0,783	85,1	80,8	82,9

Observaciones

Se constata un alto grado de acuerdo entre ambos criterios diagnósticos Besta y NEURODIAB. También, un buen grado de acuerdo entre la exploración física para identificar signos clínicos positivos y negativos y el QST.

QST es un test válido para el diagnóstico de NFP aunque su exactitud diagnóstica es menor que la de la biopsia. Es posible aumentar la Se y Sp del QST cuando se combinan los resultados de los umbrales de calor y frío medidos en el pie mediante ambos métodos MLE o MLI. Sin embargo, como esto supone un tiempo prolongado de exploración, se acepta que realizar sólo la determinación del umbral de calor utilizando el MLE podría ser una buena opción.

Se debe sospechar la presencia de NFP si el paciente presenta al menos dos signos clínicos mientras que los síntomas sensoriales por sí solos no son fiables.

La prueba de mayor fiabilidad es la biopsia y determinación de IENFD para confirmar el diagnóstico.

Autor, año, país de estudio

Bakkers y cols. [149], 2015. Países Bajos.

Objetivo

Definir un protocolo para realizar el TTT (*Temperature Threshold Testing*), reduciendo la carga que supone para pacientes y técnicos sin perjudicar su capacidad diagnóstica para NFP.

<p>Autor, año, país de estudio Bakkers y cols. [149], 2015, Países Bajos.</p>
<p>Tipo de estudio Estudio unicéntrico en Maastricht University Medical Center. Incluyeron pacientes desde enero de 2006 a enero de 2011.</p>
<p>Población Sujetos ≥ 18 años. 81 cumplían los criterios de NFP, de los cuales 36 eran mujeres y 45, hombres, con edad media de 50,0, SD: 12,7 y rango de 19-78. Otros 81 controles sin NFP, similares en edad (media de 51,9, SD: 12 y rango: 17-81), sexo (49 M y 32 H) y duración de sintomatología). La mayoría de los pacientes presentaban una NFP de distribución simétrica longitud-dependiente.</p>
<p>Características de las pruebas realizadas TSA II (Medoc, Ramat Yishai, Israel), en habitación con temperatura a 23 °C. Se estudian los umbrales de detección de frío, calor y dolor. A todos los pacientes se les explican las instrucciones de forma estandarizada. Se utilizan termodos de 30 x 30 mm colocados en eminencia tenar derecha e izquierda y en dorso de ambos pies, en el siguiente orden: eminencia tenar derecha, pie derecho, eminencia tenar izquierda y pie izquierdo. La temperatura basal del termodo fue de 32°C, que se fue subiendo a una velocidad de 1°C/s. El rango de temperatura fue de 0-50 °C. Los umbrales de temperatura se midieron con los métodos MLE y MLI. El umbral de dolor con el MLI. En cada sitio, se aplicaron en el siguiente orden: calor por MLI y frío por MLI, calor por MLE, frío por MLE y dolor al calor. Los umbrales se compararon con valores normativos utilizando un valor de corte corregido por edad de z-scores $>2,5$. Con el protocolo original, el umbral se consideró anómalo cuando el resultado de ambos métodos era anómalo. Cuando en al menos una extremidad el umbral de detección por ambos métodos era anómalo, se consideró que el resultado del TTT era patológico. Para definir un nuevo protocolo consideraron un total de 78 posibles combinaciones, del lugar de determinación, ambas extremidades, derechas e izquierdas, puesto que algunas NFP son asimétricas, y aplicando uno o los dos métodos. En todos los participantes se realizó biopsia cutánea siguiendo las guías internacionales [116, 119]. La IENFD se consideró patológica si estaba por debajo del percentil 5 de acuerdo a los valores normativos ajustados por edad y sexo.</p>
<p>Resultados de las pruebas realizadas TTT patológico en pie en el 77,9% de pacientes frente a 56,5% en manos. TTT patológico en pies y normal en manos en 29,3% de pacientes. TTT patológico en manos y normal en pies en 7,9% de pacientes. TTT patológico en ambos pies en 79% y en ambas manos en 46,9% de pacientes. Sólo 2 combinaciones de TTT utilizando el MLE presentaron valores de Se y Sp por encima del 80% (este valor de corte se eligió de forma arbitraria), pero uno de ellos era el que permitía diferenciar mejor de manera significativa entre pacientes con NFP y sin NFP. Esta propuesta medía el umbral de detección de calor y frío por el MLE de forma bilateral, en pies y manos, y presentó un valor de Se del 84,2%, Sp de 93,8% y un 89,1% de pacientes correctamente clasificados. El dolor al calor no permitía diferenciar entre sujetos con y sin NFP pues en el 97-99% de todos los sujetos presentó un valor patológico. Clasificando a los pacientes mediante ese nuevo protocolo se encontró que 17 pacientes pasaron de tener un diagnóstico de NFP posible a NFP definitivo, y que 45 pacientes pasaron de NFP negativo a NFP posible, mientras que en el 80,4% de pacientes, el diagnóstico no se modificó. Además, aplicando este nuevo protocolo se reducía el tiempo de estudio a 40-45 min (lo que suponía una reducción de 40-50% del tiempo).</p>
<p>Observaciones Los autores proponen utilizar el TTT para evaluar, mediante el MLE, los umbrales de detección de calor y frío en ambos pies y manos, por haber demostrado una alta capacidad diagnóstica y reducción sustancial del tiempo de estudio.</p>

<p>Autor, año, país de estudio Blackmore y cols. [150], 2017, Edmonton, Canadá.</p>
<p>Objetivo Revisar los tests de función autonómica y sensoriales en pacientes diagnosticados de NFP e investigar la Se y Sp de los diversos métodos diagnósticos. Proponen un modelo diagnóstico con la utilidad relativa de los tests sensoriales y autonómicos para la confirmación de NFP.</p>
<p>Tipo de estudio Estudio retrospectivo de una serie de casos de pacientes consecutivos. Unicéntrico (Universidad de Alberta).</p>
<p>Población Pacientes con diagnóstico de NFP, que cumplían 3 de los siguientes 5 criterios: síntomas sensoriales de distribución longitud-dependiente en extremidades inferiores, alteración en la percepción <i>pinprick</i> en miembros inferiores con presentación longitud-dependiente, alteración en el test QSART, percepción alterada del dolor al calor y/o frío en QST y variabilidad de frecuencia cardiaca alterada en test autonómico. N=56; 16 (29%) hombres y 40 (71%) mujeres. Edad media de los hombres: 53 años (rango, 30-77); edad media de las mujeres, de 50 años (rango, 25-80). 43 (76,8%) pacientes sólo presentaba síntomas de NFP; 7 (12,5%) tenían diabetes y 6 (10,7%) presentaban otras patologías.</p>
<p>Características de las pruebas realizadas</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Exploración clínica neurológica sistemática</u> a todos los pacientes por clínico experto: síntomas clínicos y examen neurológico "a pie de cama" (test <i>pinprick</i>, test de vibración y reflejos tendinosos profundos). - <u>QSART</u> para evaluar la integridad axonal sudomotora simpática posganglionar, utilizando el sudorómetro Q-sweat (Quantitative Sweat Measurement System, WR Medical Electronics Co, Stillwater, MN) en antebrazo izquierdo, zona lateral proximal de pierna, zona medial distal de pierna y zona proximal del pie. Se compararon los volúmenes de sudor observados (en ml/min) con los valores normales por edad y sexo del fabricante. - <u>QST</u>: en una habitación tranquila a temperatura ambiente de 20-23°C. Se recogieron los umbrales de percepción de vibración, frío y dolor al calor en el pie izquierdo mediante un equipo CASE IV (WR Medical Electronics Co, Stillwater, MN), con el software WR TestWorks v.2.6.0. Los umbrales de vibración y temperatura se determinaron utilizando el algoritmo 4, 2, 1 mientras que el umbral de dolor al calor se evaluó mediante un algoritmo con estímulo nulo ascendente no repetitivo. Consideraron valores anormales aquellos con un percentil $\leq 3\%$ o $\geq 97\%$. - Variabilidad de la frecuencia cardiaca con la respiración profunda, con la maniobra de Valsalva y el test <i>head up tilt</i> (HUTT) para estudiar la función cardiovagal parasimpática. Las respuestas se compararon con los valores normales según edad.
<p>Resultados de las pruebas realizadas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Síntomas sensoriales en piernas o pies: 75% presentaba dolor; 48% parestesias/disestesias; 50% adormecimiento. - Signos sensoriales: 63% percepción <i>pinprick</i> alterada en pies; 50% alteración percepción vibratoria; 16% alteración en los reflejos tendones profundos. - Test <i>pinprick</i>: VPP=0,89 y VPN=0,24. <i>Pinprick</i> patológico presentaba una fuerte asociación con dolor (45%) y moderada-leve con parestesias/disestesias (27%) y adormecimiento (38%). - Los reflejos tendinosos profundos no se correlacionan con ningún síntoma. - Tests cardiovagales: baja correlación con los demás tests. <p>En los pacientes con síntomas de NFP, la Se global del QST fue del 75%. En los pacientes con test <i>pinprick</i> patológico, la Se del QST se incrementaba hasta el 83%. La Se de QSART sola fue del 46%. La combinación de QST y QSART alcanzó una Se del 85%.</p> <p>Un tercio de todos los pacientes presentaron QST y QSART alterados mientras que el 14% de los pacientes presentó ambos tests normales.</p>

Autor, año, país de estudio

Blackmore y cols. [150], 2017, Edmonton, Canadá.

Observaciones

QST es la prueba que ha presentado la Se más alta para diagnosticar NFP en el grupo de pacientes con clínica compatible con esta enfermedad, seguida del QSART y exploración clínica, mientras que los cambios en la variabilidad de la frecuencia cardíaca con las maniobras de Valsalva fue la prueba con menor Se. Sin embargo, dado que el QST no puede identificar la región anatómica afectada, no puede utilizarse como único test diagnóstico.

QSART es una herramienta validada para la detección y localización de la NFP y se correlaciona muy bien con la IENFD y los niveles de noradrenalina en pacientes con NFP, con Se del 80% según algunos estudios, pero en este estudio su Se fue de sólo el 40%. La falta de correlación entre el resultado del QSART y el examen clínico puede deberse a que en estos pacientes se hubiera producido sólo un daño de las fibras somáticas y no de las fibras nerviosas sudomotoras.

La opción más adecuada es combinar varias pruebas diagnósticas.

Reconocen como limitaciones del estudio la falta de datos de IENFD y su carácter retrospectivo.

Autor, año, país de estudio

Thaisetthawatkul y cols. [7], 2014. USA.

Objetivo

Estudiar la correlación entre los tests ARS y las medidas de función de fibra fina somática (VDT, CDT y HPT) y estructura (IENFD) en pacientes con NFP distal.

Como objetivo secundario, analizar si hay correlación entre VDT, CDT, HPT y IENFD y los síntomas de dolor, síntomas autonómicos y medidas de diagnóstico de la NFP distal.

Tipo de estudio

Unicéntrico (Centro Médico de la Universidad de Nebraska, Clínica de Neuropatía Periférica).

Población

Entre 2008 y 2012 se incluyen 122 pacientes (84 mujeres; edad media de 51 ± 14 años, rango de 18-85 años), duración media de los síntomas de 47 ± 14 meses (1-240 meses), con NFP de diferentes etiologías. Examen clínico: sensación *pinprick* alterada en 44 (36%) pacientes y alteración vibración en 49 pacientes.

Características de las pruebas realizadas

- NCS y EMG con resultados normales.

- ARS: QSART, test adrenérgico y test cardiovagal para el cálculo del CASS. Volumen QSART anormal si por debajo del percentil 5. El CASS es un score de 10 puntos que permite medir la severidad de la disfunción autonómica. Incluye tres tipos: CASS_vagal, CASS_adrenérgico y CASS_sudo cada uno con una puntuación máxima de 3 puntos. A mayor CASS, mayor severidad de la disfunción autonómica.

- QST: utilizando el CASE IV (WR Medical, Minnesota, US). Miden VDT, CDT y HPS en unidades JND (*just-noticeable-difference*).

VDT y CDT (patológicos si valores por encima del percentil 95 de los valores normales ajustados por edad, peso, altura y sexo). HPS: se define como anormal un valor por debajo del percentil 5 (hiperalgesia) o por encima del percentil 95 (hipoalgesia).

- Biopsia cutánea. Se considera patológica si la IENFD en pierna distal es <5 fibras/mm o si en muslo proximal es <8 fibras/mm.

La interpretación de QST y QSART se realizó por un investigador ciego a los resultados de la biopsia, que fue interpretada, a su vez, sin conocimiento de los resultados de las demás pruebas realizadas.

Se define NFP en un paciente si presenta síntomas sensoriales sin debilidad muscular ni signos de neurona motora superior, con NSC/EMG normales y al menos dos pruebas patológicas de las tres siguientes: QSART, QST o biopsia.

Análisis de regresión lineal para estudiar asociación entre IENFD, volumen QSART, parámetros QST y CASS total y componentes CASS.

Autor, año, país de estudio

Thaisetthawatkul y cols. [7], 2014. USA.

Resultados de las pruebas realizadas

Se diagnosticó NFP en 68 (57%):

- 21 (31%) tenían alteración en QSART y QST.
- 12 (18%) presentaron alteración en QST y IENFD.
- 10 (15%) alteración en QSART y IENFD.
- 25 (36%) alteración en las 3 pruebas.

QSART patológico en 62 (51%), QST patológico en 83 (68%) y IENFD patológico en 44 (36%).

De los 62 pacientes con QSART patológico, 35 (56%) tenían alteración en IENFD y 46 (74%) tenían QST patológico. De los 60 pacientes con QSART normal, 9 (15%) tenían alteración en IENFD y 37 (62%) tenían QST patológico.

Los pacientes con volúmenes QSART patológicos presentaban con más frecuencia (diferencia estadísticamente significativa) una alteración en la IENFD que pacientes con QSART normal, aunque no se encontró asociación en el análisis de regresión lineal entre la disfunción sudomotora (volumen QSART) y la IENFD.

Se encontró una proporción similar (no había diferencias significativas) de pacientes con QST patológico en pacientes con y sin alteración del QSART.

No se encontró asociación entre QSART en pie y CDT ni HPT, pero sí se encontró asociación inversa entre IENFD en tobillo y VDT ($r=-0,35$, $p=0,0018$) y CDT ($r=-0,28$, $p=0,03$), pero no entre IENFD en tobillo y HPT.

Se presentó dolor en 85 (70%) pacientes. No se encontraron diferencias en IENFD tobillo, IENFD muslo, QSART pie ni HPT en pacientes con y sin dolor. Los pacientes con dolor presentaron con mayor frecuencia alteración del QST que los que no tenían dolor ($p=0,012$).

Los pacientes con sensación alterada al *pinprick* tenían con más frecuencia alteración de la IENFD tobillo ($p=0,016$) y QST (0,031), no del QSART ($p=0,14$).

En 38 (31%) pacientes se encontraron síntomas autonómicos. No se encontraron diferencias en IENFD tobillo, IENFD muslo, CASS total entre pacientes con y sin síntomas autonómicos. La regresión lineal no encontró asociación entre IENFD tobillo y CASS total ni con los componentes CASS.

Observaciones

La evaluación del ARS y la evaluación sensorial somática son independientes y, por tanto, complementarias para valorar la NFP. No hay asociación entre ningún componente de ARS o CASS con IENFD, QST, síntomas de dolor o sensación *pinprick* alterada. Se han observado formas significativamente diferentes de afectación de las funciones autonómica y somática entre distintos pacientes con NFP distal.

Sí se encontró asociación entre una menor IENFD y un mayor umbral de detección de frío y de vibración, pero no con la sensibilidad de dolor al calor. Los pacientes con alteración en la sensibilidad al *pinprick* en pie presentaron mayor probabilidad de tener menor IENFD en tobillo y alteración en CDT.

Ni la presencia de síntomas de dolor ni umbrales de dolor al calor demostraron asociación con IENFD ni QSART, lo que para los autores confirma que la fisiopatología del dolor en NFP es un proceso complejo que implica no sólo al SNP sino también al central.

En este estudio se encontró que los pacientes sin dolor presentaron con mayor frecuencia umbrales anormales en QST en comparación a los pacientes con dolor.

Finalmente consideran que la IENFD y los hallazgos en QST tienen un pobre valor predictivo de respuesta al tratamiento del dolor en pacientes con NFP.

Autor, año, país de estudio

Fabry y cols. [151], 2020. Toulouse, Francia.

Objetivo

Estudiar el valor diagnóstico de la biopsia cutánea, QST, Q-sweat, LEP, ESC y ACVT para el diagnóstico de NFP y determinar la mejor estrategia diagnóstica.

Tipo de estudio

Retrospectivo, utilizando los datos recogidos en un único centro hospitalario universitario.

Autor, año, país de estudio

Fabry y cols. [151], 2020. Toulouse, Francia.

Población

245 pacientes estudiados entre agosto-2013 y enero-2016, con sospecha de NFP, de los que 164 (66,9%) eran mujeres, con edades entre 11 y 85 años (edad media de 50,4 ±15).

Características de las pruebas realizadas

A todos los pacientes se les realizaron las pruebas en un sólo día, en este orden: QST, Q-Sweat, LEP, ACVT, ESC y biopsia cutánea.

QST, con el dispositivo Thermotest (Somedic, Sollentuna, Sweden), en mano y pie derechos (salvo si los síntomas se presentaban sólo en lado izquierdo), aplicando el MLI, siguiendo las recomendaciones de Rolke y cols. [127] y comparando los resultados con los valores normativos de estos mismos autores [135]. El WDT y HPT se calculan como la diferencia absoluta entre la media de 3 mediciones de cada umbral y la temperatura basal de 32°C.

Q-Sweat mediante el dispositivo Q-SWEAT® (WR Medical Electronic, Minneapolis, EEUU) en pie, zona proximal de pierna y antebrazo derechos (a excepción de si la clínica es sólo izquierda). El volumen de sudor se compara con valores normativos.

LEPs con el YAG láser (Medtronic, Dublin, Irlanda), en dorso de mano y pie derechos (a excepción de si la clínica es sólo izquierda).

ACVT para medir variaciones en la frecuencia cardiaca y presión arterial con la respiración profunda, maniobra de Valsalva, ortostatismo y presión isométrica mantenida, y valorarlo mediante el score de Ewing (de 0 a 5).

ESC se midió utilizando Sudoscan (Impeto Medical, Paris, Francia), en manos y pies y durante 2 min; se consideró una conductancia cutánea si el resultado es >70 µS en pies y >60 µS en manos.

Biopsia cutánea, de 3 mm tomada de un sólo sitio en zona distal de la pierna, analizada siguiendo el proceso descrito por Lauria y cols, comparando los valores de la IRNFD con valores normativos y considerando patológico aquellos por debajo del percentil 5.

Se clasificaron a los pacientes en NFP-definitiva, NFP-posible y no-NFP [192]. Cuando al menos 2 de las 6 pruebas diagnósticas eran positivas (resultado patológico) se consideró criterio de presencia de NFP.

Para calcular el rendimiento diagnóstico de cada uno de los tests, se estudió si el resultado del test era positivo o negativo (resultado normal) de acuerdo al diagnóstico final de los pacientes con diagnóstico definitivo. Para calcular el rendimiento diagnóstico de las diferentes combinaciones de tests, se consideró como criterio de diagnóstico de NFP que dos o más pruebas fueran positivas.

Autor, año, país de estudio

Fabry y cols. [151], 2020. Toulouse, Francia.

Resultados de las pruebas realizadas

Diagnóstico de NPF-definitiva: n=102, NPF-posible: n=53 y no-NFP: n=90.

Dolor en 191 (79,9%) pacientes.

Distribución de la neuropatía: longitud-dependiente en el 54,7%.

DN4: puntuación media de $4,7 \pm 2$. No presentó diferencias significativas entre el grupo de no-NFP y NFP-definitiva.

Se encontraron diferencias entre el grupo de NFP-definitiva y no-NFP en la biopsia, ESC y LEP (sólo la amplitud del complejo N2P2 tras estimulación del pie), presentando valores significativamente menores los pacientes con NFP-definitiva. No se encontraron diferencias significativas en los resultados de Q-Sweat, QST y ACVT entre ambos grupos. Sólo se encontró correlación significativa inter-tests entre biopsia y ESC (coeficiente $\rho=0,38$; $p<0,0001$).

El test de mayor Se fue el QST y el de mayor Sp el ACVT. En comparación al QST, las demás pruebas presentaron mayor Sp (69-96%) pero menor Se (15-66%). Los parámetros diagnósticos de cada test fueron los siguientes:

TEST	Se (IC 95%)	Sp (IC 95%)	VPP	VPN
Biopsia	0,58 (0,48-0,68)	0,91 (0,83-0,96)	0,88	0,66
QST	0,72 (0,62-0,81)	0,39 (0,29-0,50)	0,57	0,55
Q-Sweat	0,53 (0,43-0,64)	0,69 (0,58-0,78)	0,65	0,58
ESC	0,60 (0,50-0,70)	0,89 (0,80-0,94)	0,86	0,66
LEP	0,66 (0,56-0,76)	0,89 (0,80-0,94)	0,88	0,68
ACVT	0,15 (0,09-0,24)	0,96 (0,89-0,99)	0,81	0,50

Los tests de mayor interés fueron la biopsia cutánea, LEP, ESC y QST. La mejor opción diagnóstica es la combinación de los 4 tests:

COMBINACIÓN DE TESTS	Se (IC 95%)	Sp (IC 95%)	VPP	VPN
Biopsia + ESC + LEP + QST	0,92 (0,85-0,97)	0,88 (0,79-0,94)	0,90	0,91
Biopsia + ESC + LEP	0,67 (0,57-0,76)	1,00 (0,96-1,00)	1,00	0,73
Biopsia + LEP + QST	0,72 (0,62-0,80)	0,93 (0,86-0,98)	0,92	0,75
Biopsia + ESC + QST	0,73 (0,61-0,81)	0,91 (0,83-0,96)	0,90	0,75
LEP + ESC + QST	0,74 (0,62-0,82)	0,91 (0,83-0,96)	0,90	0,76

Autor, año, país de estudio

Fabry y cols. [151], 2020. Toulouse, Francia.

Observaciones

Aunque DN4 se utiliza como test de screening para NFP, dado que no se han encontrado diferencias en los resultados de este cuestionario entre los pacientes con y sin NFP, un score elevado de DN4 no es suficiente para hacer el diagnóstico de esta enfermedad.

Reconocen como limitación del estudio la presencia del sesgo de incorporación, que puede sobreestimar la Se de las pruebas diagnósticas estudiadas. Los autores consideran que no es posible evitarlo mientras no exista un *gold standard* para el diagnóstico de NFP. Otras limitaciones reconocidas por los autores son su carácter retrospectivo y ser un estudio unicéntrico, además del hecho de no considerar a los pacientes con NFP-posible. Entre las fortalezas del estudio, señalan la inclusión de seis tests diferentes y la comparación entre ellos, y haber incluido una población similar a la encontrada en la práctica habitual.

Autor, año, país de estudio

Cho y cols. [152], 2019. Corea.

Objetivo

Identificar el perfil de síntomas clínicos, incluyendo el dolor "Sirim", y sus asociaciones con los resultados de las pruebas sensoriales cuantitativas (QST) y la prueba cuantitativa del reflejo axónico sudomotor (QSART), así como la calidad de vida en pacientes con sospecha clínica de NFP.

En la población coreana con NFP se ha descrito, con frecuencia, una sensación de frío y disestesia por frío denominada "Sirim". Este término no tiene equivalente en inglés. Sería una mezcla de sensación de frío desagradable no provocada y/o alta sensibilidad al frío en la piel y/o en partes internas del cuerpo como huesos o articulaciones. Describen el dolor "Sirim" como sensación "Sirim" que es suficientemente severa para causar dolor y lo consideran como uno de los síntomas asociados a la NFP.

Tipo de estudio

Prospectivo, de pacientes consecutivos, reclutados entre marzo de 2016 y marzo de 2017, con sospecha clínica de NFP longitud-dependiente. Estudio unicéntrico (Centro Médico Samsung, un centro terciario de referencia, en Corea).

Definición de sospecha clínica de NFP: 1) presencia de al menos dos síntomas sensoriales sugestivos de NFP, como dolor (p. ej., ardor, disparo o pinchazo), alodinia, menor sensación térmica, hiperestesia o parestesias con patrón longitud-dependiente; 2) resultados anormales en QSART o QST (umbral de detección en frío, CDT); 3) hallazgos normales en NCS; y/o 4) signos de daño en fibras pequeñas.

Criterios de exclusión de pacientes: 1) afectación de fibras nerviosas gruesas o del SNC en los exámenes neurológicos (debilidad muscular, disminución del sentido de la posición/vibración, disminución del reflejo tendinoso profundo o signos de la neurona motora superior); 2) presencia de causas obvias, distintas de la NFP, que expliquen los síntomas sensoriales.

Población

63 pacientes mayores de 18 años, con sospecha clínica de NFP (30 mujeres y 33 hombres; edad media (DE): 56 (11) años.

La causa más frecuente fue la idiopática (65%, n=41). La causa conocida más frecuente fue el mal control glucémico (11%, n=7), seguida de la disfunción tiroidea (6%, n=4).

Autor, año, país de estudio

Cho y cols. [152], 2019. Corea.

Características de las pruebas realizadas

- NCS mediante técnicas estándar de estimulación y registro con valores normales internos para medir los nervios motores mediano, cubital, peroneo y tibial bilaterales, y los nervios sensoriales mediano, cubital y sural. Si fuera necesario, se realiza un EMG de los músculos intrínsecos del pie (abductor del dedo gordo y extensor corto de los dedos) para descartar radiculopatía.

- QST y QSART para la evaluación de NFP. CDT y el umbral de detección de calor (WDT) mediante QST a cada lado de la mano y el pie más sintomático utilizando el Computer Aided Sensory Evaluator-IV (WR Medical Electronics, Maplewood, MN, EEUU.). Las funciones sudomotoras postganglionares en antebrazo, pierna proximal, pierna distal y el pie del lado con los peores síntomas se evaluaron mediante QSART utilizando Q-Sweat (WR Medical Electronics). Algunos pacientes se negaron a someterse a QST (n = 6/63, 9,5%) o QSART (n = 7/63, 11%) por razones personales.

- Cuestionarios: Cuestionario SFN-SIQ (de 13 ítems al que se añadió el ítem "Sirim" puntuado de la siguiente manera: 0, nunca presente; 1, a veces presente; 2, a menudo presente; y 3, siempre presente). Cuestionario NPSI más dolor "Sirim", cada ítem se cuantificó en una NRS de 11 puntos (entre 0 y 10) para el dolor promedio de las últimas 24 horas. SF-36 para la evaluación de la calidad de vida (36 ítems, puntuaciones entre 0 y 100) y análisis de 2 puntuaciones resumidas (componentes físico y mental de la calidad de vida).

- Para determinar la etiología de la NFP se recogieron antecedentes médicos y sociales (incluidos consumo de drogas y alcohol), análisis de sangre que incluyeron hemograma completo, velocidad de sedimentación globular, glucosa en ayunas, hemoglobina glicosilada, perfil lipídico en ayunas (colesterol y triglicéridos), prueba de función hepática, prueba de función renal, prueba de función tiroidea (hormona estimulante de la tiroides, tiroxina libre y triyodotironina), electrolitos (sodio, potasio y cloro), vitamina B12, ácido fólico, anticuerpos antinucleares, anticuerpos contra SSA/SSB y ADN bicatenario, factor reumatoide, enzima convertidora de la angiotensina, electroforesis de proteínas séricas y serologías (virus de la hepatitis B y C, VIH y recuperación plasmática rápida); pruebas de laboratorio adicionales (prueba de tolerancia oral a la glucosa, inmunofijación sérica, α -galactosidasa y/o GLA para la enfermedad de Fabry, y biopsia de grasa abdominal para amiloidosis) en función de la sospecha clínica. No se realizaron pruebas genéticas para detectar mutaciones en los canales de sodio o potasio.

Autor, año, país de estudio

Cho y cols. [152], 2019. Corea.

Resultados de las pruebas realizadas

Perfil de síntomas de NFP. "Sirim" es el ítem más frecuente, el 90% de los pacientes (n=57) experimentaron "Sirim", y el 70% de ellos (n=43) lo padecieron siempre. Se informaron otros síntomas frecuentes: ojos secos (65%), piel sensible (65%) y ardor en los pies (59%). Cambios en el patrón de sudoración y la intolerancia a las sábanas fueron los síntomas menos comunes.

Perfil de síntomas de dolor neuropático. Todos los pacientes informaron sentir dolor. Entre las categorías de síntomas de dolor, el más común y severo fue el dolor "Sirim" (puntuación NRS: $6,3\pm 3,5$, el 84% de los pacientes presentaron este dolor y el 59% de ellos mostraron una puntuación NRS >7), seguido de la sensación de hormigueo ($4,3\pm 3,6$), el dolor evocado por frío ($3,8\pm 4,1$), el dolor similar a una descarga eléctrica ($3,6\pm 3,3$), el dolor ardiente ($3,3\pm 3,6$), el dolor opresivo ($2,9\pm 3,5$) y la sensación de hormigueo ($2,2\pm 2,9$). Sólo la severidad del dolor "Sirim" se asoció directamente con la edad. En comparación con los pacientes con puntuación de dolor NRS <4 , los pacientes con puntuación NRS ≥ 4 (n=47) eran mayores ($p=0,012$), tenían una mayor duración de la enfermedad (media=52 meses frente a 22 meses, $p=0,008$) y posibles causas de NFP (47% frente a 0%, $p<0,001$).

Correlaciones entre síntomas relacionados con NFP y entre síntomas de dolor neuropático (análisis de correlación de Spearman). Se consideró una correlación significativa si $p>0,3$ y $p<0,01$. Se encontraron correlaciones positivas débiles ($p=0,3-0,5$) entre los síntomas asociados a la NFP. Se encontró correlación entre los síntomas autonómicos y sensoriales. Sin embargo, el ardor en los pies sólo se correlacionó con los sofocos y la intolerancia a las sábanas, mientras que no se encontró correlación entre "Sirim" y otros síntomas. La mayoría de los ítems NPSI mostraron correlaciones significativas entre sí, las correlaciones fueron más fuertes entre el dolor por opresión y presión ($p=0,492$, $p<0,001$), entre el dolor punzante y la sensación de hormigueo ($p=0,559$, $p<0,0001$), y entre el dolor evocado por el cepillo y el evocado por la presión ($p=0,720$, $p<0,0001$). Sin embargo, sólo se encontró correlación positiva entre el dolor "Sirim" y el dolor evocado por el frío ($p=0,420$, $p<0,0001$) y la sensación de hormigueo ($p=0,248$, $p<0,0001$).

QST y QSART. Se encontraron hallazgos anormales de QST (CDT) y QSART en el 71% (n=45/57) y el 62% (n=39/56) de los pacientes, respectivamente.

De los 50 pacientes sometidos tanto a QST (CDT) como a QSART, los resultados fueron anormales en el 76% (n=38) y el 66% (n=33), respectivamente. Dentro de los pacientes con CDT anormal (n=38), 26 pacientes (68%) presentaban CDT elevado en el pie, mientras que 14 pacientes (de 26, 54%) también tenían CDT anormal en la mano. Los hallazgos QSART fueron anormales en el pie en 24 pacientes (de 33 pacientes con un resultado anormal; 73%), mientras que en 15 pacientes (45%) se encontró un patrón de anomalía dependiente de la longitud (hallazgos anormales QSART sólo en el pie; pie y pierna distal; y pie, pierna distal y antebrazo). En 1 paciente (3%) se encontró disfunción sudomotora global, mientras que en 17 pacientes (52%) se encontró disfunción sudomotora regional.

Según los resultados de CDT y QSART, los pacientes se dividieron en 3 grupos: 1) CDT anormal y hallazgos normales QSART (n=17), 2) CDT normal y hallazgos QSART anormales (n=12), y 3) CDT anormal y hallazgos anormales QSART (n=21). El dolor punzante fue más intenso en el grupo con sólo CDT anormal (OR=2,23, IC 95%: 1,02-4,87, $p=0,045$) que en el grupo con ambos CDT y QSART anormales en el análisis de regresión logística múltiple después de controlar la edad, el sexo y la duración de la enfermedad. No hubo diferencias significativas en los descriptores de dolor (dolor NPSI y dolor "Sirim") entre el grupo con sólo hallazgos anormales en QSART y el grupo con hallazgos anormales en CDT y QSART.

Pacientes con NFP idiopáticos y no idiopáticos. No hubo diferencias entre ambos grupos de pacientes en cuanto a las características demográficas, la presencia de anomalías en CDT o QSART y la calidad de vida. Sin embargo, los pacientes con NFP no idiopática experimentaron ardor en pies y "Sirim" con mayor frecuencia ($p=0,011$ y $p=0,003$, respectivamente), y dolor más severo evocado por el cepillado, sensación de hormigueo y dolor "Sirim" ($p=0,001$, $p=0,023$ y $p=0,004$, respectivamente).

Predictores de calidad de vida. En el análisis de regresión lineal múltiple, los síntomas de piernas inquietas ($\beta=-7,077$; $p=0,046$) y el dolor provocado por la presión ($\beta=-5,034$; $p=0,016$) fueron predictores independientes de los aspectos físicos de la calidad de vida ($R^2=0,671$) de los pacientes. Sin embargo, no hubo un predictor significativo de los aspectos mentales de la calidad de vida. Los hallazgos anormales de CDT o QSART o la presencia de etiología probable no se asociaron con la calidad de vida en pacientes con sospecha clínica de NFP.

Autor, año, país de estudio

Cho y cols. [152], 2019. Corea.

Observaciones

Los autores concluyen que el dolor "Sirim" debe considerarse un dolor neuropático importante en la NFP. Entre las características del dolor, el dolor punzante de naturaleza paroxística espontánea puede ser más pronunciado en el contexto de fibras Aδ disfuncionales con fibras C autonómicas funcionales.

Se necesitan más estudios para determinar las diferencias étnicas en los síntomas de la NFP, incluido el dolor por frío, y para identificar los tipos de deterioro de las fibras nerviosas somáticas y autonómicas pequeñas (p. ej., densidad nerviosa o morfometría) asociadas con el daño de las fibras pequeñas.

Limitaciones informadas en el estudio: no se evaluó la IENFD; en la mayoría de los pacientes no se investigaron los signos clínicos de sospecha de disfunción de las fibras pequeñas (como el pinchazo y la pérdida sensorial térmica); y no se realizaron pruebas genéticas para mutaciones en los canales de sodio en el estudio de etiología.

Autor, año, país de estudio

Lefaucheur y cols. [153], 2015. Francia.

Objetivo

Comparar el valor diagnóstico de 5 pruebas diferentes en pacientes con diagnóstico definitivo o posible de NFP.

Tipo de estudio

Unicéntrico (hospital universitario Henri-Mondor, Créteil). Estudio prospectivo. Inclusión de pacientes consecutivos.

Población

87 pacientes consecutivos con NFP de distribución distal y simétrica, incluidos en 2 grupos:

- NFP definitiva clínicamente (n=33 pacientes), con signos inequívocos de NFP en examen clínico (reducción de la sensación al pinchazo y temperatura en zona distal de miembros y dolor neuropático crónico definido por un score >4 en el cuestionario DN4). Se trataba de 16 mujeres y 17 hombres, rango edad 20 y 81 años (media: 60,4). NFP relacionado con neuropatía amiloide con mutación del gen de la transtiretina o gammapatía monoclonal (n=22), síndrome de Sjögren primario (n=8), enfermedad de Fabry (n=2) y de causa desconocida o NFP idiopática (n=1).

- NFP sospechosa o posible (n=54 pacientes), con dolor neuropático crónico (score >4) y afectación simétrica en la parte distal de miembros inferiores, pero con examen clínico normal; 39 mujeres y 15 hombres, rango edad: 20-78 años (media: 52,2). NFP relacionada con neuropatía amiloide (n=8), síndrome de Sjögren primario (n=12) y de causa desconocida o NFP idiopática (n=34).

Ningún paciente presentaba signos de afectación de fibra gruesa.

Grupo control: 174 sujetos sanos sin enfermedad neurológica (proporción 2:1).

Características de las pruebas realizadas

QST, LEPs, SSR y medición de la ESC, que se practicaron en una sola sesión, por un grupo con experiencia y en este orden para comenzar con aquellos que requieren más atención por parte del paciente y terminando por los que no requieren su colaboración.

Compound Autonomic Dysfunction Test para estudiar la presencia de signos y síntomas autonómicos (hipotensión ortostática, náuseas, diarrea/estreñimiento, disfunción vesical o de esfínter y disfunción eréctil).

QST se realizó mediante sonda Peltier de 16 cm² conectada a Thermal Sensory Analyzer TSA 2001 (Medoc, Ramat Yishai, Israel) utilizando el MLI, en el dorso de ambas manos (territorio del nervio radial) y ambos pies (territorio del nervio peroneo superficial). Después de un período de adaptación a una temperatura de 32°C, la temperatura se disminuyó (enfriando hasta 0°C) o aumentó (calentando hasta 50°C) a una velocidad lineal de 1°C/s, hasta que el paciente presiona un botón cuando comienza a sentir calor o frío ("primera percepción" o umbral de "detección"). Los umbrales de detección de calor (WDT) y de frío (CDT) (en °C) se determinaron como el valor medio de 3 determinaciones y la diferencia absoluta entre el umbral medido y la temperatura de referencia neutra de 32°C.

Para cada uno de los 5 tests se generó una curva ROC y se calculó el área bajo la curva. Una p<0,05 significaba que el test era capaz de discriminar entre controles y pacientes. Los resultados obtenidos en los pacientes se clasificaron como normales o patológicos de acuerdo a los límites normales obtenidos con controles sanos ajustados por edad y sexo. Se consideró que un paciente tenía resultado patológico si el valor de al menos de uno de los tests lo era. Se calcularon la Se y Sp de cada prueba. Se compararon los valores de Se de cada par de pruebas mediante el test de McNemar y tras corrección de múltiples comparaciones, y se consideró significativa una p<0,01.

Autor, año, país de estudio

Lefaucheur y cols. [153], 2015. Francia.

Resultados de las pruebas realizadas

Todos los pacientes con NFP clínicamente definida y el 70% de los pacientes con NFP posible tuvieron al menos una prueba anormal. Los LEPs fueron la prueba más sensible (patológica en el 79% de los pacientes), seguida de ESC (61%), WDT (55%), SSR (41%) y CDT (32%). La Se diagnóstica de LEPs fue mejor que la de CDT ($P < 0,0001$, prueba de McNemar), SSR ($P < 0,0001$) y WDT ($p = 0,005$) y tendió a ser mejor que la de ESC ($p = 0,03$). La Se diagnóstica de ESC fue mejor que la de CDT ($p = 0,0008$) y SSR ($p = 0,008$), pero no mejor que la de WDT ($p = 0,61$). Los LEPs fueron la prueba más sensible (pero no fue suficiente para diagnosticar todos los casos de NFP), seguido de ESC, WDT, SSR y CDT, en este orden.

En comparación con SSR y CDT, estas tres pruebas, LEP, WDT y ESC, tuvieron una Se significativamente mejor y su combinación mejoró aún más la precisión diagnóstica.

La Se del WDT fue mejor que la de CDT ($p = 0,0004$) y tendió a ser mejor que la de SSR ($p = 0,09$), mientras que la Se de CDT y SSR no difirieron ($p = 0,29$).

Observaciones

Los autores discuten que QST se usa más y requiere menos experiencia técnica que LEP, pero su valor para el diagnóstico de NFP todavía se debate, especialmente porque esta técnica depende de la cooperación e intención del sujeto, con una gran variabilidad entre sujetos. Los umbrales térmicos de primera percepción (WDT y CDT) son más sensibles y confiables para la aplicación de diagnóstico que los umbrales de dolor térmico, aunque en este estudio se observó que la determinación de CDT no aporta información adicional en comparación a WDT.

Autor, año, país de estudio

Üçeyler y cols. [148], 2018. Würzburg, Alemania.

Objetivo

Detectar perfiles QST que pudieran discriminar diferentes subgrupos de pacientes por dolor, etiología e inervación cutánea.

Detectar perfiles QST que diferenciaron pacientes con neuropatía axonal vs neuropatía desmielinizante y entre neuropatías inflamatorias y no-inflamatorias.

Tipo de estudio

Estudio prospectivo, unicéntrico (departamento de Neurología, Universidad de Würzburg). Pacientes consecutivos, reclutados entre febrero de 2007 y febrero de 2017.

Población

Cohorte de pacientes no seleccionados con neuropatías con y sin dolor de diferentes etiologías. También se incluyeron controles sanos, la mayoría familiares o amigos de los pacientes.

Características de las pruebas realizadas

QST en dorso del pie, siguiendo el protocolo de la DFNS. Los resultados se compararon con los valores normativos de referencia de la DFNS y también con los voluntarios sanos reclutados para este estudio.

NCS en miembros superiores e inferiores, en nervio sural y tibial, para excluir neuropatía de fibra gruesa.

Valoración del dolor neuropático con NPSI (versión alemana) y GCPS. Se recogió la duración del dolor y la intensidad del dolor actual. NRS de 0-10. Se aceptó como neuropatía dolorosa si el dolor en escala numérica era ≥ 4 .

Biopsia de nervio sural si con las pruebas anteriores no se identificaba la etiología, para evitar que pacientes con neuropatía inflamatoria potencialmente tratable quedaran sin diagnosticar.

Biopsia en pierna distal 10 cm por encima del maleolo siguiendo el protocolo de Lauria y cols. [116, 117] y muslo proximal.

Dos profesionales interpretaron los resultados de las biopsias, de manera ciega a otros diagnósticos.

Autor, año, país de estudio

Üçeyler y cols. [148], 2018. Wüzburg, Alemania.

Resultados de las pruebas realizadas

350 pacientes (99 mujeres, 251 hombres) de edad media de 62 años (rango, 23-90 años) y 273 controles (155 mujeres, 118 hombres) de edad media de 51 años (rango, 17-89 años). Duración media de la neuropatía de 3 años (0,1-41 años).

En el 83% (292/350) se diagnosticó polineuropatía (PNP), de los cuales 146 pacientes presentaban dolor y los otros 146 tenían una PNP no-dolorosa. Se hizo biopsia en 263/292 (90%). La mediana de IENFD fue de 2,3 fibras/mm (0-17,4 fibras/mm) en pierna distal y 6,8 fibras/mm (0-33,5 fibras/mm) en muslo proximal.

En el 17% restante (58/350) se diagnosticó NFP idiopática. Se hizo biopsia al 100% de los pacientes. La mediana de IENFD fue de 3,4 fibras/mm (0-11,8 fibras/mm) en pierna distal y 8,5 fibras/mm (0-15,9 fibras/mm) en muslo proximal.

La intensidad mediana del dolor actual fue de 4/10 NRS (0-9), mientras que la intensidad media reportada fue de 5/10 NRS (0-10) y el máximo de 8/10 NRS (0-10).

Se dispone de datos de NPSI en el 78% de pacientes con PNP dolorosa y en el 88% de pacientes con NFP. En estos últimos el dolor era quemante con una frecuencia significativamente superior y también presentaban dolor a la presión. El NPSI no era capaz de discriminar entre neuropatía axonal y desmielinizante, ni entre neuropatía inflamatoria y no-inflamatoria.

Comparando pacientes con PNP dolorosa y no-dolorosa, se encontró un incremento significativo en MPT y MDT y reducción en MPS en los pacientes con dolor.

Los pacientes con PNP mostraron un perfil QST de pérdida de función tanto para fibra pequeña (CDT, WDT y TSL) como de fibra gruesa (MDT y VDT).

Los pacientes con NFP presentaron incremento del CDT, WDT y TSL en comparación a los controles, pero los cambios eran menos pronunciados que en pacientes con PNP. Estos mismos resultados se obtuvieron cuando se compararon con los controles seleccionados para este estudio. Los parámetros de fibra gruesa (MDT y VDT) fueron normales. Comparando los resultados de los pacientes con PNP y NFP, en los PNP se encontró una pérdida de función más severa no sólo en la detección mecánica (MDT y VDT) sino también en la función de fibra fina, con valores significativamente superiores de CDT, WDT, TSL y HPT.

En cuanto a los perfiles somatosensoriales, se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes. En los pacientes con PNP el fenotipo más frecuente fue el SL (42%), seguido por el de MH (33%) y TH (20%), mientras que un 5% presentaba un fenotipo similar al de sujetos sanos. En pacientes con NFP el fenotipo más frecuente fue el TH (40%), seguido por el de MH (28%) y SL (19%), y un 14% presentaba un fenotipo de sujetos sanos.

No se encontró correlación entre IENFD y los umbrales de detección de temperatura en pacientes con PNP.

La biopsia no mostró diferencias entre pacientes con PNP dolorosa y no-dolorosa y NFP. Tampoco se encontró correlación entre la intensidad del dolor y la IENFD distal ni proximal. La IENFD sí fue menor en los pacientes que en los controles.

Observaciones

En biopsia, se diagnostica neuropatía axonal si hay un predominio de pérdida de fibras con reducción de axones, pero los axones que quedan mantienen la capa normal de mielina. Se diagnostica neuropatía desmielinizante si se observa una capa de mielina muy fina, pérdida de mielina y signos de desmielinización aguda con macrófagos espumosos destruyendo la mielina.

El fenotipo SL fue predominante en el grupo de PNP (porque hay afectación de ambos tipos de fibras, gruesas y finas) mientras que el fenotipo TH fue el más frecuente en pacientes con NFP.

Los perfiles QST pueden ayudar a diferenciar entre NFP y PNP y entre PNP axonal y desmielinizante.

QST no permitió diferenciar entre polineuropatías de diferentes etiologías ni por la duración de la enfermedad o neuropatías con o sin dolor; sólo 3 parámetros de QST indicaban una pérdida severa de función en las neuropatías dolorosas en comparación a las no-dolorosas: mayores umbrales de dolor mecánico ($p < 0,01$) y de detección mecánica ($p < 0,05$) y menor MPS.

Los pacientes con PNP axonal refieren dolor neuropático con mayor frecuencia y tienen una mayor pérdida de función en QST. Las PNP inflamatorias y no-inflamatorias presentan dolor en la misma proporción. Las características del dolor en los pacientes con NFP se diferenciaron del dolor de las PNP en ser más quemante y ocasionado por la presión. Los autores consideran que un subgrupo de casos con NFP constituirían una entidad separada que podría denominarse síndrome de hiperexcitabilidad relacionada con la función de la fibra fina. En otros casos, la PNP y NFP serían los dos polos de un proceso que va de la afectación moderada de la fibra fina al otro polo de afectación severa de fibra fina y afectación, adicional, de la fibra gruesa.

Los perfiles de QST en los pacientes con PNP mostraron una afectación más severa que en los pacientes con NFP, especialmente en los casos de neuropatías axonales. Los perfiles de QST en PNP no resultan más afectados en procesos de larga duración a diferencia de lo encontrado en algunas NFP, por ejemplo, en la enfermedad de Fabry, donde se ha observado un deterioro de los umbrales de percepción, incluso en pacientes en tratamiento [166]. Recuerdan que la calidad de vida en las neuropatías viene determinada fundamentalmente por el daño en la función de las fibras pequeñas. Falta correlación entre los umbrales de percepción de temperatura y la IENFD distal, dado que ésta puede verse influida por muchos factores al contrario que los nervios en muslo proximal que están más protegidos (son menos vulnerables a la influencia de factores que pueden afectar a los nervios de pierna distal). Por esto, los autores consideran que la biopsia proximal reflejaría de forma más adecuada la integridad de las fibras nerviosas que la IENFD distal.

<p>Autor, año, país de estudio Egenolf y cols. [154], 2021. Würzburg, Alemania.</p>
<p>Objetivo Realizar un estudio con 6 tests diagnósticos para NFP y estudio genético para confirmar la hipótesis de que incorporar estos tests al algoritmo diagnóstico incrementa el número de pacientes identificados con NFP.</p>
<p>Tipo de estudio Prospectivo, unicéntrico (departamento de Neurología, Universidad de Würzburg).</p>
<p>Población Cohorte no seleccionada de pacientes con sospecha de NFP. 86 adultos (51 mujeres y 35 hombres) reclutados entre 2015 y 2019. Se incluyeron aquellos con síntomas de NFP, y si el examen neurológico y NCS no revelaban polineuropatía.</p>
<p>Características de las pruebas realizadas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Examen neurológico con tests para estudiar la hipo o hiperestesia térmica/mecánica/<i>pinprick</i>, hipo o hiperalgesia, parestesia al tacto y alodinia estática o dinámica. En manos, pies, y en brazos y piernas, en región superior e inferior. Se consideró indicativa de NFP si alguno era patológico. - Se pregunta por síntomas autonómicos y se completan el NPSI, <i>Graded Chronic Pain Scale</i>, <i>Pain Catastrophizing Scale</i> y "<i>Allgemeine Depressionsskala</i>" para recoger de forma sistemática síntomas de dolor y depresión. La intensidad de dolor se recoge en una escala de 0 (no dolor) a 10 (máximo dolor). - QST en dorso de pie derecho siguiendo el protocolo de la DFNS [135]. Se recogen los resultados de forma ciega a otras pruebas. Se compararon con valores de referencia de 180 controles sanos de 20-70 años de edad. También se compararon los datos con una cohorte propia de 302 controles sanos (174 mujeres y 128 hombres, de edad mediana de 50 años, 17 -89 años). QST se consideró patológico si los umbrales de detección térmica o el TSL estaban incrementados. - Biopsia cutánea, de 6 mm tomada en zona lateral derecha inferior de pierna (de 109 mujeres y 46 hombres) y proximal de muslo (de 102 mujeres y 31 hombres). Se determinó la IENFD y sus resultados se compararon con una base de datos propia de 180 sujetos sanos (124 mujeres, edad mediana de 50 años, rango de edad de 20-84 años; 56 hombres, edad mediana de 53 años, rango de edad de 22-76 años). - CCM, con el módulo corneal <i>Heidelberg Retina Tomograph</i> para obtener imágenes del plexo nervioso sub-basal. Se seleccionaron 3 imágenes de cada ojo para su análisis, de forma ciega a resultados de otras pruebas. El grupo control estaba formado por 54 mujeres (edad mediana de 50 años, rango de edad de 22-65 años) y 13 hombres (edad mediana de 48 años, rango de edad de 21-65 años). - PREPs, aplicando electrodos planos concéntricos para estimulación de fibras A-delta. Los resultados se compararon con valores normales propios de 90 mujeres (edad mediana de 53 años, rango de edad de 22-82 años) y 59 hombres (edad mediana de 47 años, rango de edad de 20-78 años). - Q-Sweat en dorso lateral del pie, para estudiar el test del reflejo axonal sudomotor cuantitativo (QSART). Los resultados se compararon con valores normales propios de 17 mujeres (edad mediana de 48 años, rango de edad de 22-64 años) y 10 hombres (edad mediana de 56 años, rango de edad de 21-65 años). - Microneurografía de las fibras C del nervio peroneo superficial. - Secuenciación de nueva generación para estudiar un panel de 26 genes asociados al dolor.

Autor, año, país de estudio

Egenolf y cols. [154], 2021. Würzburg, Alemania.

Resultados de las pruebas realizadas

Reducción de la IENFD en 60 (70%) pacientes a nivel distal. Reducción de la IENFD a nivel proximal sólo en 4 (5%) pacientes con IENFD distal normal.

Examen neurológico anormal en 53 (62%).

En 38 (44%) pacientes, ambos, el examen neurológico y la IENFD, fueron patológicos.

QST patológico en 24 (28%) pacientes.

Aumento significativo ($p < 0,01$) del MDT en pacientes con sospecha de NFP a nivel de dorso del pie derecho, en comparación a los controles (tanto los publicados como los propios).

Reducción significativa ($p < 0,001$) de la IENFD en los pacientes en comparación a los controles.

Utilizando los criterios para diagnóstico de NFP de Devigili y cols. [104, 192], 49 (57%) de los pacientes presentaban 2 o más tests (biopsia, umbrales de temperatura en QST y examen neurológico) patológicos, por lo que 37 (43%) quedaban sin diagnosticar. De estos 37, 28 (55%) mostraban dolor y sólo 1 test positivo, y 9 (10%) sólo dolor pero ningún test positivo.

Se encontraron 4 patrones de inervación en las biopsias cutáneas: inervación normal, IENFD distal reducida, IENFD proximal reducida y reducción de ambas IENFD distal y proximal. 37 (43%) pacientes presentaron IENFD distal normal y 29 (16%) controles presentaron reducción de la IENFD distal. Por tanto, una inervación normal no excluye NFP y la reducción de IENFD en zona distal de piernas no prueba que esa persona tenga NFP.

55 pacientes aceptaron someterse a CCM, PREP y QSART. De estos 55 pacientes, 29 (53%) tenían examen clínico, IENFD distal y QST patológico, 17 (31%) presentaban dolor y una prueba positiva, y 9 (16%) pacientes sólo tenían dolor. CCM mostró un resultado patológico en 29 (53%), PREP fue patológico en 25 (45%) y QSART en 5 (9%). Considerando que la presencia de ≥ 2 tests patológicos es indicativo de NFP, ésta se diagnosticó en 49 (89%) mientras que 2 (4%) sólo tuvieron dolor y un test positivo, y 4 (7%) sólo dolor. Por tanto, añadir CCM y PREP dejaba sin diagnosticar sólo a 6 (11%) pacientes.

IENFD proximal, QST y QSART aportaban un limitado valor adicional a la posibilidad de diagnosticar NFP.

IENFD proximal contribuye a diferenciar entre patrón longitud-dependiente (31% de la cohorte) del no-longitud-dependiente (33%).

Entre los 9 de 55 pacientes que sólo tenían dolor, a una mujer se realizó la microneurografía. De las tres fibras estudiadas, dos se clasificaron como fibras C normales mientras que la tercera presentaba activación espontánea, lo que indicaba la presencia de NFP. Coincide que esta paciente presentó una variante del gen *SCN10A*.

El estudio de secuenciación mostró variantes genéticas en 14/86 (16%) pacientes, afectando a los genes relacionados con los canales de sodio a 8/14 (57%) de estos pacientes.

Observaciones

El examen neurológico es un indicador diagnóstico de gran valor de NFP en una proporción significativa de pacientes (53/86, 62%) con sospecha de NFP. Entre los tests cuantitativos, la biopsia distal para medir la IENFD es la prueba que aporta más información (60/86, 70%) seguida de la CCM (28/55, 51%) y PREP (25/55, 45%).

El algoritmo que proponen los autores para la práctica clínica podría ayudar a estratificar a los pacientes de acuerdo a los resultados en cada etapa del estudio. Mantienen que deben presentar ≥ 2 test patológicos puesto que uno sólo patológico se puede encontrar en controles sanos.

El examen clínico y la IENFD distal fueron los más frecuentemente alterados en los pacientes con NFP, mientras que el QST fue normal en la mayoría de los casos, por lo que se cuestiona el papel diagnóstico de los QST para NFP. La combinación de signos clínicos de NFP junto a QST y IENFD anormales permiten el diagnóstico de NFP con mayor fiabilidad que la combinación de QST y IENFD en ausencia de signos clínicos. QST mostró un aumento del MDT a pesar de que no se objetivó enfermedad de fibras gruesas en la historia clínica, ni en la exploración ni los NCS, que podría asociarse a afectación de aferentes C-táctiles (subgrupo de fibras C no-mielinizadas).

Se destaca la importancia de realizar CCM y PREP por su carácter no-invasivo y su capacidad para detectar NFP, superior al QST.

QSART fue normal en la mayoría de pacientes, por lo que su papel en el diagnóstico de NFP es muy pequeño. Tampoco la biopsia proximal aportó información diagnóstica, pero tiene utilidad para determinar el patrón longitud-dependiente.

Los autores concluyen que en pacientes con sospecha de NFP en los que se haya descartado neuropatía de fibra gruesa se debe realizar examen neurológico y biopsia distal y cuando no se llega al diagnóstico, se debe añadir la CCM y/o PREP y/o microneurografía o el seguimiento del paciente. El estudio genético se puede realizar en cualquier momento. Por lo tanto, en este algoritmo no se incluye el QST. La decisión de cuándo continuar con el siguiente paso en el proceso diagnóstico depende de las circunstancias médicas e individuales y de la disponibilidad de las técnicas en cada centro médico. Los autores comentan la variabilidad clínica en la presentación del dolor en pacientes con NFP, desde cuadros focales a generalizados.

<p>Autor, año. Ciudad, país de estudio Gierthmühlen y cols. [147], 2018. Kiel, Alemania.</p>
<p>Objetivo Analizar si los resultados del QST se corresponden con los síntomas de dolor neuropático evaluados mediante el cuestionario painDETECT (PDQ).</p>
<p>Tipo de estudio No se detalla. Sí se menciona cegamiento en la interpretación del QST, que se realiza sin conocimiento de los resultados del cuestionario PDQ.</p>
<p>Población 96 pacientes con dolor neuropático de diferentes etiologías; 45,8% mujeres; edad media de 62,5 (rango, 19-84) años.</p>
<p>Características del cuestionario PDQ y QST Todos los pacientes cumplieron el PDQ y se les realizó QST que fue analizado por un investigador ciego a los resultados del PDQ. QST se realizó en el área del dolor y en la misma zona contralateral, siguiendo el protocolo de la DFNS [135]. Compararon, mediante los coeficientes de correlación (Spearman, K, η) y tasa de concordancia, la asociación entre las preguntas del PDQ sobre la presencia de dolor al tacto ligero, dolor al frío o calor, adormecimiento y presencia de dolor a la presión ligera con la presencia en QST de DMA, aumento del umbral de dolor al frío o al calor, aumento del umbral de percepción mecánico y aumento del umbral de percepción a la presión, respectivamente. Calcularon los LR+ y LR- para determinar un punto de corte de los z-scores de los parámetros del QST a partir del cual se considerarían patológicos.</p>
<p>Resultados del cuestionario PDQ y QST Los pacientes con DMA presentaron valores significativamente superiores en la pregunta sobre dolor al tacto ligero en PDQ en comparación a los que no presentaban DMA. Sólo el 50% de los que informaron de dolor al tacto ligero mostraron DMA. La tasa de concordancia de ambos fue moderada (75%; $k=0,5$ y $\eta=0,57$). No se encontró correlación entre la pregunta del PDQ sobre dolor al frío o calor con el z-scores del CPT ni HPT y los pacientes con hiperalgesia a la temperatura no presentaron diferencias en los valores del pDQ sobre hiperalgesia al frío o calor. La correlación entre ambos fue baja (56%; $k=0,083$ y $\eta=0,089$). La correlación entre adormecimiento y pérdida de la percepción mecánica fue baja (49%; $k=-0,03$ y $\eta=0,03$). Los pacientes con hiperalgesia a la presión en QST presentaron valores significativamente más altos en la pregunta sobre dolor a la presión ligera en PDQ que aquellos sin hiperalgesia a la presión en QST. La concordancia entre ambos fue baja (63,4%; $k=0,27$ y $\eta=0,27$). Escaso valor del PDQ para predecir QST patológico. Se encontró sólo una pequeña o moderada concordancia entre los síntomas auto-informados en el PDQ y los signos correspondientes con QST; mayor asociación entre dolor al tacto ligero y DMA con QST, aunque sólo fue moderada. El LR positivo y negativo para predecir los valores QST con las puntuaciones PDQ no alcanzaron valores significativos.</p>
<p>Observaciones La correlación entre los resultados del cuestionario PDQ y el QST es baja o moderada y los síntomas auto-informados con PDQ no permiten predecir valores anormales de QST. Ambas pruebas estudian aspectos complementarios del dolor y la experiencia del dolor y deben ser tenidos en cuenta para el diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático.</p>

Autor, año, país de estudio

Ng Wing Tin y cols. [8]. 2014. París, Francia.

Objetivo

Determinar qué parámetros del QST permiten diferenciar entre pacientes con neuropatía y sanos, y entre pacientes con neuropatía dolorosa y no dolorosa. Otro objetivo era estudiar la relación entre los datos del QST y el grado de dolor recogido en los cuestionarios.

Tipo de estudio

Realizado durante 12 meses en un único centro hospitalario. 74 pacientes consecutivos, estudiados de forma prospectiva, divididos en dos grupos dependiendo de si presentaban o no dolor neuropático crónico en pies (al menos durante 3 meses, de intensidad 4/10 en la VAS de media en los 7 días de una semana representativa y con un score ≥ 4 en el cuestionario DN4). Grupo con neuropatía dolorosa, n=36, y sin dolor, n=38.

Población

74 pacientes con polineuropatía crónica de diferentes etiologías, longitud-dependiente, simétrica, de los que 38 pacientes presentaban dolor y 36 no.
28 controles sanos, elegidos de forma aleatoria de una base de datos.

Características de las pruebas realizadas

QST en la planta y en el dorso del pie dcho o en el que presentara más sintomatología. Se analizaron 18 variables, siguiendo el protocolo de Rolke y cols. [127, 135]:

- 10 parámetros de sensibilidad térmica: CDT, WDT, TSL, PHS, CPT, HPT y alodinia e hiperalgia por calor y por frío. Se utilizó una sonda de Peltier de 16 cm² conectada a un TSA 2001 (Medoc, Ramat Yishai, Israel). Cada parámetro de calculó como el valor medio de 3 mediciones. Se aplicó el MLI.

- 8 de sensibilidad mecánica: VDT con el vibrómetro VSA 3000 (Medoc, Ramat Yishai, Israel), el MDT con filamentos modificados de von Frey, MPT, WUR, alodinia e hiperalgia estáticas mecánicas (con estimulador mecánico electrónico de von Frey, BIO-EVF3, Bioseb, Vitrolles, Francia), DMA y PPT (con Algómetro, Somedic, Sollentuna, Suecia). Cada parámetro de calculó como el valor medio de 3 mediciones.

Examen clínico, incluyendo estudios de velocidad de conducción nerviosa en nervio peronea superficial y nervio sural, sensibilidad al *pinprick* y tacto ligero, valoración de cambios tróficos, fuerza muscular. Se utilizaron los cuestionarios Overall Neuropathy Limitations Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale, y para el dolor una VAS, DN4, Brief Pain Inventory y la versión francesa del McGill Pain Questionnaire Douleur de Saint-Antoine. Se evaluó la eficacia de los analgésicos, antidepresivos, antiepilépticos u opiodes.

Resultados de las pruebas realizadas

A diferencia de los controles, los pacientes con neuropatía presentaron valores menores de CDT, mayores de WDT y aumento de TSL independientemente de la presencia o no de dolor y de la zona corporal estudiada (dorsal o plantar). También se detectó un aumento de PHS en los pacientes con neuropatía (salvo la PHS-d en los que tenían neuropatía dolorosa). Por el contrario, no hubo diferencias entre pacientes y controles en los demás parámetros relacionados con el dolor (CPT, HPT, alodinia por calor o frío, hiperalgia por dolor o frío). La única diferencia significativa se presentó en la alodinia al calor en dorso del pie en pacientes con neuropatía dolorosa en comparación a los que no tienen dolor y a los controles.

En los pacientes con neuropatía el VDT y MDT presentaron valores significativamente mayores que los controles, independientemente de si tenían o no dolor y de la zona corporal estudiada, mientras que no hubo diferencias entre pacientes y controles en MPT, WUR, alodinia mecánica, hiperalgia mecánica ni PPT. Sí se detectó incremento en el MPT-dorso en pacientes con neuropatía sin dolor en comparación a los controles. También la presencia de DMA en dorso en pacientes con neuropatía dolorosa fue significativamente mayor que en los pacientes sin dolor y que en los controles.

Entre pacientes con y sin dolor, la alodinia e hiperalgia estuvieron más presentes en pacientes con neuropatía dolorosa, siendo la alodinia térmica significativamente más frecuente.

También en pacientes con neuropatía dolorosa, se informó de una puntuación significativamente mayor en el HAD-depresión y de un mayor impacto en la salud mental y física (menor score SF-12-MHCS), además de mayor HAD-ansiedad e impacto en la salud física (menor score SF-12-componente físico) pero no de forma significativa.

En cuanto a la correlación entre los QST y las puntuaciones de dolor, se encontró que el nivel de dolor (evaluado mediante DN4, QDSA-sens o BPI) presentaba una correlación positiva con reducción de CDT y aumento de WDT y TSL, aumento de MPT y PPT. El nivel de dolor espontáneo presentó una correlación negativa con hiperalgia al calor, alodinia estática mecánica e hiperalgia estática mecánica.

Autor, año, país de estudio

Ng Wing Tin y cols. [8], 2014. París, Francia.

Observaciones

Los pacientes con neuropatía presentan alteración de los umbrales de detección de estímulos mecánicos y térmicos pero no del umbral al dolor en comparación a los sujetos sanos.

Entre neuropatía con y sin dolor no hay diferencias en los umbrales sensoriales; sí hay mayor incidencia de alodinia térmica y DMA en los casos de neuropatía con dolor; y la intensidad del dolor se correlaciona con la alteración en los umbrales de detección de temperatura y umbral de dolor mecánico.

QST puede ser de gran ayuda para el diagnóstico de neuropatía sensorial cuando se consideran los umbrales de detección. En casos de neuropatía dolorosa, también el QST debe utilizarse para estudiar el dolor provocado, tanto alodinia como hiperalgesia.

Autor, año, país de estudio

Pfau y cols. [139], 2019. Alemania.

Objetivo

Comparar el rendimiento diagnóstico de los dispositivos Q-Sense y TSA-II.

Estudiar la fiabilidad y rendimiento clínico de ambos dispositivos.

Tipo de estudio

Estudio clínico multicéntrico (5 Servicios Clínicos de 4 hospitales alemanes) para estudiar el rendimiento clínico y un estudio con un modelo *phantom*.

Población

83 pacientes diabéticos tipo 1 (n=30) o tipo 2 (n=53) con polineuropatía (n=70) (con y sin dolor neuropático) y sin polineuropatía.

121 sujetos controles sanos.

Características de las pruebas realizadas

Los QST se realizaron por la mañana bajo idénticas condiciones para todos los participantes, siguiendo los criterios de la DFNS, en dos días consecutivos y utilizando el MLI. Se aplicó el QST en dorso del pie derecho o en la zona más afectada en aquellos pacientes con polineuropatía asimétrica, primero evaluando los parámetros de temperatura, después se les preguntó por el número de PHS durante el procedimiento de TSL de alternancia de estímulos de frío y calor y, por último, se midieron los umbrales de dolor al frío y calor. Se estudiaron las variaciones intra e inter-dispositivos. En ambos, el *cut-off* alto de temperatura fue de 50°C, mientras que el *cut-off* bajo para el TSA-II fue de 0°C y para el Q-Sense fue de 20°C. Se consideró al TSA como dispositivo de referencia. Los investigadores que aplicaron los QST tenían la certificación QST de acuerdo a los criterios DFNS.

A todos los pacientes se les pasaron los questionarios TCNS (*Toronto Clinical Neuropathy Score*, rango de 0 (no neuropatía) a 19 y se considera que por debajo de 6 no hay neuropatía), NSS (con 17 ítems) y PDQ (*Pain Detect Questionnaire*, un score <12 indicaría baja probabilidad de dolor neuropático, un score ≥ 19 sugeriría dolor con componente neuropático).

Electroneurografía unilateral, en nervios tibial y sural, tanto a los pacientes como a los controles.

Biopsia cutánea tomada 10 cm por encima del maleolo lateral para determinar la IENFD. Sólo se realizó a los que voluntariamente aceptaron, y dentro de la misma semana en que se realizaron los QST. Los resultados se compararon con los valores normales de una cohorte propia, ajustados por edad y sexo.

Autor, año, país de estudio

Pfau y cols, [139], 2019. Alemania.

Análisis estadísticos realizados

Se utilizaron los valores logarítmicos de CDT, WDT, TSL, PPT, MPT, MPS, WUR, MDT y DMA, mientras que se usaron los valores brutos de CPT, HPT y PHS. Para estudiar las *diferencias entre los dos dispositivos*, se compararon sus valores medios \pm SE mediante el test t para datos no-pareados y entre los valores nominales de cada dispositivo y sus resultados. Se estudiaron los siguientes parámetros: temperatura basal, pico de temperatura y pendiente, en los tres casos de frío y calor. La *variabilidad intra-dispositivo* se evaluó mediante el ICC (IC 95%) entre 3 medidas repetidas para los mismos tres parámetros de frío y calor. El tamaño de efecto se estimó mediante la *d* de Cohen. Se utilizó un gráfico de Bland-Altman para representar el *grado de acuerdo entre los dos dispositivos*. Para evaluar la *fiabilidad inter-dispositivo* de los parámetros de temperatura y para evaluar la *fiabilidad test-retest* de los parámetros mecánicos (MDT, VDT, MPT, MPS, PPT, WUR, DMA y PHS) de los QST de dos días consecutivos se utilizó el ICC (IC 95%). Finalmente, se realizó un análisis de correlación de los resultados de los parámetros de temperatura y parámetros mecánicos de los dos dispositivos.

Se estudió la correlación de los parámetros QST y la IENDF. Se compararon sus resultados (normal o patológico) con los parámetros de temperatura.

Análisis de curvas ROC de ambos dispositivos tomando la biopsia como prueba de referencia. Las AUROC de ambos se compararon mediante el test t de datos pareados.

Resultados de las pruebas realizadas

No se encontraron diferencias en los CDT, WDT ni HPT entre ambos dispositivos en sujetos sanos.

CPT medido mediante Q-Sense mostró diferencias significativas debido al efecto suelo. El ICC mostró un grado de acuerdo bueno/excelente entre TSA y Q-Sense para CDT (ICC=0,894), para WDT (ICC=0,898) y para TSL (ICC=0,904), moderado para HPT (ICC=0,525) y pobre para CPT (ICC=0,305). Los CPT en diabéticos presentaron diferencias significativas dependiendo del dispositivo utilizado (por la gran diferencia en el cut-off inferior de ambos: 20°C de Q-Sense vs 0°C de TSA).

La baja fiabilidad test-retest de HPT puede estar relacionada con las habituales fluctuaciones clínicas que ocurren de un día a otro.

En pacientes diabéticos, la Se del Q-Sense para detectar hipoestesia al frío presentó valores inferiores en hombres >60 años. Para ambos dispositivos se detectó una correlación moderada entre los umbrales de detección de temperatura y los datos morfológicos de la biopsia (n=51).

El perfil QST de los diabéticos con neuropatía se caracterizó por presentar pérdida de función tanto de fibra pequeña como gruesa. Los diabéticos sin neuropatía y los clasificados como inciertos (por sus valores de HbA1c) presentaron pérdida sensorial térmica en comparación a los controles.

Para los parámetros no-térmicos de QST se encontró un ICC alto que demostraba un grado de acuerdo bueno o excelente, salvo para PHS.

Comparando con biopsia, las AUROC para CDT, WDT y TSI de TAS y Q-Sense no mostraron diferencias significativas, y en ambos casos se encontró una concordancia moderada entre los resultados de estos dispositivos y la biopsia.

Los estudios electrofisiológicos se realizaron en 70 pacientes, de los cuales un 42,9% presentó anomalías en al menos uno de los parámetros electrofisiológicos estudiados.

Observaciones

TSA y Q-Sense son dispositivos de similar fiabilidad para detectar los umbrales de frío y calor y de umbrales de dolor al calor en voluntarios sanos, por lo que es posible tomar como valores normales los publicados por DFNS para Q-Sense.

Los resultados del análisis de curva ROC fueron similares para ambos dispositivos, por lo que Q-Sense se considera no-inferior a TSA para detección de temperatura. Existe un grado de acuerdo bueno/excelente entre ambos dispositivos, tanto en diabéticos como en controles.

Las características físicas de ambos dispositivos están limitadas de forma similar por la pobre conducción de temperatura de la piel. Q-Sense es útil para detectar umbrales de temperatura (aunque limitado para detección de umbral de frío en hombres de más de 60 años), pero se recomienda reducir el *cut-off* de frío a $\leq 18^{\circ}\text{C}$ para obtener un mejor rendimiento clínico; sin embargo, tiene un uso limitado para detectar umbrales de dolor: no se puede utilizar para detectar umbrales de dolor al frío y se debe utilizar con cautela para estudiar el umbral de dolor al calor.

En pacientes diabéticos sería recomendable utilizar el QST para estudiar umbrales de temperatura junto a umbrales de detección mecánica para evaluar la función tanto de fibra pequeña como fibra gruesa.

Los autores reconocen que los datos funcionales y morfológicos deben considerarse como complementarios para el estudio de NFP e inciden en la importancia del QST como herramienta diagnóstica.

Autor, año, país de estudio

Schley y cols. [42], 2012, Alemania.

Objetivo

Estudiar correlaciones significativas entre la función neuronal y la densidad de inervación en diferentes capas de la piel y específicamente, entre la intensidad del dolor y la patología de las fibras nerviosas. Se plantea la hipótesis de que los cambios más relevantes para el desarrollo del dolor deberían correlacionarse con el nivel clínico del dolor.

Tipo de estudio

Estudio prospectivo de pacientes ambulatorios, reclutados en dos clínicas (Anestesiología, de Mannheim, Universidad de Heidelberg, Alemania, y Neurología del Centro Médico Universitario, Maguncia, Alemania). No se indica la fecha de reclutamiento de los pacientes.

Se excluyeron pacientes con insuficiencia hemostásica, alteración de la cicatrización de la herida en el lugar de la biopsia y mujeres embarazadas.

Población

36 pacientes con dolor neuropático crónico de al menos 3/10 en la escala visual analógica (EVA) durante más de 3 meses, clasificados en dos grupos:

-19 pacientes (8 mujeres, 11 hombres; edad media 61,4 años) padecían neuropatía localizada dolorosa (traumatismo por nervios periféricos, n = 13; síndrome de dolor regional complejo II (SCRPII), n = 3, neuralgia postherpética, n = 3)

- y 17 pacientes (6 mujeres, 11 hombres; edad media 60,8 años) presentaban neuropatía simétrica dolorosa (diabetes, n = 6; inducida por QT, n = 4; amiloidosis, n = 3; polineuropatía idiopática de fibras pequeñas, n = 4).

Grupo control: 13 personas sanas.

Características de las pruebas realizadas

- *Cuestionario Brief Pain Inventory Short Form*, en consultas externas, para evaluar la intensidad del dolor mediante una escala de 11 puntos (NRS, de 0-10) y la intensidad máxima del dolor en las últimas 4 semanas.

- *QST* mediante dispositivo estándar (Thermotest Somic, Horby, Suecia) para estudiar los umbrales de calor, frío, dolor al calor y frío. La temperatura basal fue de 32°C, la pendiente de cambio de temperatura fue de 1°C/s y el tamaño del termodo fue de 12,5 cm². Las áreas cutáneas contralaterales equivalentes se utilizaron como controles intraindividuos. Para los pacientes con polineuropatía sistémica, se utilizó como zona de control una ubicación proximal a la zona del tests en la misma extremidad. Las pruebas en piel sintomática y de control se realizaron en orden aleatorio. Se obtuvieron puntuaciones de intensidad para la prueba de dolor por frío y calor.

- Se estudió la posible presencia de alodinia (con un cepillo de pelo de 0,5 Somic, Sollentuna, Sweden) y de hiperalgesia al estímulo *pinprick*, así como pérdida sensorial (hipoestesia táctil e hipoalgesia al estímulo *pinprick*). Se identificó el área más dolorosa, que se utilizó como sitio para el test. Se utilizó crema anestésica local aplicada tópicamente y oclusión del área durante 2 h. Se evaluó el dolor a intervalos de 60 minutos.

- Dolor inducido eléctricamente y eritema reflejo axonal: Se fijó un par de electrodos adhesivos de superficie (3 × 10 mm) en paralelo a una distancia de 2 mm en el centro de los sitios de prueba QST. A través de estos electrodos, se aplicó estimulación eléctrica (1 Hz, 0,5 ms de duración) mediante un estimulador de corriente constante (Digitimer DS-7, Welwyn Garden, Reino Unido). La intensidad de la corriente se incrementó gradualmente a intervalos de 3 minutos (2,5, 5, 10, 15 y 20 mA). Las calificaciones de dolor se evaluaron después de aplicar la nueva intensidad de corriente y antes de cambiar a la siguiente intensidad de estímulo.

El flujo sanguíneo superficial se cuantificó mediante un generador de imágenes láser-Doppler (LDI; Moor, Axminster, Reino Unido). Las exploraciones LDI se registraron al inicio y a intervalos de 1,5 minutos durante la estimulación eléctrica (dos exploraciones por intensidad de corriente).

- *Biopsias de piel*, tomadas en las zonas cutáneas más dolorosas identificadas en el examen clínico y de las áreas de control después de las pruebas sensoriales, realizadas bajo anestesia local (lidocaina al 2%). Se tomaron muestras de capas de epidermis y dermis, de 3 mm de diámetro (Stiefel Laboratorium, Offenbach, Alemania), que fueron fijadas inmediatamente después, por inmersión en paraformaldehído frío al 4% (Sigma, Deisenhofen, Alemania) durante al menos 4 h y luego se transfirieron a una solución salina tamponada con fosfato al 1% (PBS, Sigma) que contenía 0,01 NaN₃ (sodium azide, Sigma). Las muestras de tejido fijado se almacenaron a 4°C y se enviaron en hielo directamente al sitio de análisis. Cada biopsia se mantiene durante la noche en sacarosa al 30% en PBS. Posteriormente, se congelaron y se seccionaron mediante criostato. Las secciones seriadas de 14 µm se montaron con descongelación rápida en orden consecutivo para finalmente obtener unas 15-20 secciones tomadas a intervalos iguales a lo largo de cada biopsia. A continuación, se procesaron utilizando anti-PGP9.5 [PGP] (rb policlonal, 1:800; UltraClone Ltd., Isla de Wight, Inglaterra), proteína de neurofilamento anti-200kD [NF] (rb policlonal, 1:800; Millipore, Billerica, MA, EE.UU.) y el péptido relacionado con el gen de la anticalcitonina (CGRP) (gp policlonal, 1:400; Peninsula Labs, San Carlos, CA, EE.UU.) solos y en combinación, y contrateñidos con DAPI (Sigma, St. Louis, MO, EE.UU.).

Autor, año, país de estudio

Schley y cols. [42], 2012, Alemania.

Resultados de las pruebas realizadas

- Dolor: los pacientes con patología nerviosa localizada tuvieron valores más altos de picos de dolor ($7,2 \pm 0,4$) en comparación a los pacientes con neuropatía sistémica ($5,4 \pm 0,4$; escala de valoración numérica, $p < 0,01$). El patrón temporal de dolor no difirió entre ambos grupos de pacientes, ya que todos los pacientes informaron dolor constante o varios ataques por día. La mitad de los pacientes con neuropatía simétrica (9 de 17) y neuropatía localizada (10 de 19) tuvieron ataques adicionales además de dolor constante. No se encontraron diferencias significativas en el tratamiento analgésico de los pacientes con opioides (53% vs. 57%; simétricos vs. localizados), gabapentina/pregabalina (53% vs. 57%), antiinflamatorios no esteroideos (37% vs. 43%) y antidepressivos (16% vs. 20%). La aplicación tópica de crema anestésica redujo el dolor espontáneo en más del 50% en 6 de 9 pacientes (de 6 a 2 VAS) y no lo modificó en los otros 3 pacientes.

- QST: en ambos grupos de pacientes, se observó una alteración de la percepción de los umbrales de detección térmica y de dolor por calor en las áreas cutáneas sintomáticas en comparación con el área de control intraindividual. En comparación con los pacientes con neuropatía sistémica, los pacientes con lesiones nerviosas localizadas tenían una detección significativamente mejor conservada a estímulos cálidos y fríos, y también una detección mejor conservada del dolor por calor en el área de la piel enferma. Por el contrario, los umbrales de temperatura en las áreas de control no difirieron significativamente entre los 2 grupos de pacientes ni entre los pacientes y los controles sanos.

- En 8 de los 19 pacientes con neuropatía localizada se detectó alodinia al frío con umbrales de dolor al frío $>20^{\circ}\text{C}$, mientras que sólo 2 de 17 pacientes con neuropatía sistémica mostraron alodinia fría. La alodinia evocada por cepillo fue más frecuente en los pacientes con neuropatía localizada (12 de 19) en comparación con la sistémica (4 de 17; $p = 0,03$). La hiperalgesia al pinchazo se demostró en 12 de 19 pacientes con lesión nerviosa y en 7 de 17 pacientes con neuropatía, aunque sin diferencias significativas.

- Dolor inducido eléctricamente y eritema reflejo axonal. La intensidad de la estimulación eléctrica provocó dolor y eritema reflejo axónico en las proximidades de los electrodos de estimulación. El dolor evocado por la corriente no difirió significativamente entre los grupos de pacientes, ni entre las áreas afectadas y las de control, ni entre los pacientes y los controles sanos. El área de eritema reflejo axónico se redujo en el sitio enfermo en comparación con el área control en pacientes con enfermedad localizada ($7 \pm 1,7 \text{ cm}^2$) frente a $13,6 \pm 5,1 \text{ cm}^2$, $p < 0,01$) y dolor neuropático sistémico ($4,1 \pm 0,9 \text{ cm}^2$ frente a $13,9 \pm 3,9 \text{ cm}^2$, $p < 0,01$). No se observaron diferencias significativas para las respuestas a los brotes en las áreas de control de pacientes y voluntarios sanos ($17,9 \pm 3,1 \text{ cm}^2$).

La IENFD se redujo en la zona dolorosa de la piel en ambos grupos de pacientes en comparación con el sitio control intraindividual, mientras que la reducción de la densidad de las fibras subepidérmicas y dérmicas en el sitio doloroso sólo fue significativa en los pacientes con neuropatía sistémica. Al comparar las densidades de inervación entre los grupos de pacientes en el sitio doloroso, se observó una densidad reducida para los pacientes con neuropatía sistémica (estadísticamente significativa para la inervación subepidérmica). La densidad de inervación en los sitios de control no difirió significativamente entre los dos grupos de pacientes.

- En las zonas dolorosas, se observó una reducción significativa del inmunomarcaje neuronal de CGRP en las capas dérmicas en comparación con el sitio de control intraindividual para los pacientes con neuropatía sistémica. No se observaron diferencias significativas en el marcateo neuronal de CGRP entre los sitios de control de los dos grupos de pacientes o entre los sitios de control y los voluntarios sanos.

En el sitio doloroso de ambos grupos de pacientes se encontró una reducción del marcador de fibras mielinizadas NF de 200 kD en la capa subepidérmica y no presentó diferencias significativas en la epidermis. El marcateo de NF en los sitios de control no difirió entre los grupos de pacientes, pero sí fue inferior en las capas dérmicas en comparación con los controles sanos.

- Correlaciones entre datos estructurales y funcionales: en la piel sintomática, la densidad de las fibras nerviosas epidérmicas y subepidérmicas sólo correlacionó con el umbral de dolor por frío preservado (r de Spearman = $0,43$, $r = 0,44$; $p < 0,05$). Cuando se agregan al análisis las biopsias de control de los pacientes, todos los umbrales de temperatura correlacionaron con la densidad de las fibras nerviosas epidérmicas. La densidad de fibras subepidérmicas correlacionó más con el umbral de dolor por frío ($r = 0,49$; $p < 0,01$) y la inervación dérmica más profunda con umbrales de dolor por calor ($r = 0,42$; $p < 0,01$).

- Correlaciones de los datos funcionales y estructurales con las calificaciones de dolor: en los pacientes con dolor, las calificaciones más altas de dolor máximo sólo correlacionaron con la detección de frío preservado (correlación de Spearman: $r = 0,39$; $p = 0,016$) y con una mayor densidad de fibras nerviosas epidérmicas ($r = 0,38$; $p = 0,026$). Los controles sanos tuvieron una mayor densidad de inervación y ningún dolor.

Autor, año, país de estudio

Schley y cols. [42], 2012, Alemania.

Observaciones

Una menor densidad de inervación de las capas más profundas de la piel se correlacionó con aumento en los umbrales de dolor por calor y frío, mientras que una menor densidad de inervación epidérmica superficial se correlacionó con incremento en los umbrales de detección de frío y calor y presentó una débil correlación con el dolor.

Los pacientes con dolor localizado presentaron mayor nivel de dolor y alodinia al frío y alodinia evocada al tacto. Por el contrario, los pacientes con neuropatía sistémica presentaron mayor alteración en la detección de temperatura y dolor al calor, asociada a una pérdida de fibras más profundas.

Los umbrales de dolor por calor se correlacionaron con una mayor tinción CGRP en la capa sub-epidérmica.

El nivel de dolor inducido eléctricamente se correlacionó con la densidad de las fibras nerviosas dérmicas positivas a CGRP, más que con el marcador PGP9.5 lo que sugiere que los nociceptores positivos a CGRP juegan un importante papel en el dolor asociado a pulsos eléctricos.

Mientras que la severidad de la NFP aumenta junto a una disminución de la densidad de inervación epidérmica, el nivel de dolor neuropático va aumentando en pacientes con inervación epidérmica preservada.

Una neuropatía más severa se asocia a una alteración mayor en la función sensorial, sin embargo, la relación entre la neuropatía y el dolor es más compleja.

Los autores concluyen que los umbrales térmicos, las mediciones del reflejo axónico y la evaluación de la densidad de inervación cutánea son herramientas valiosas para caracterizar y cuantificar la neuropatía periférica y vincular la función neuronal a diferentes capas de la piel. Sin embargo, según el estudio, la gravedad de la neuropatía de fibras pequeñas no se correspondió con la intensidad clínica del dolor y no se pudo identificar un patrón específico que predijera la intensidad del dolor en la neuropatía periférica.

Autor, año, país de estudio

Ponirakis y cols. [140], 2016, UK.

Objetivo

Comparar la capacidad diagnóstica de NerveCheck para evaluar los umbrales de percepción de vibración, frío y calor (VDT, CDT y WDT) en pacientes diabéticos y controles, en comparación a otros dispositivos QST.

Tipo de estudio

Estudio prospectivo, unicéntrico (Central Manchester University Hospital Diabetes, UK) de pacientes con diabetes realizado entre enero-2013 y septiembre-2014.

Población

Total: 130 sujetos (74 diabéticos y 56 controles).

De los diabéticos, 28 tenían diagnóstico de DPN y 46 sin DPN (de acuerdo a los criterios de Toronto: velocidad de conducción en nervio peroneo inferior a 42 m/s y síntomas o signos de neuropatía con un NDS>2).

Ningún sujeto incluído tomó medicación analgésica durante al menos 24 h antes del estudio.

Características de las pruebas realizadas

Dispositivo en estudio: NerveCheck. MLE, con una serie de estímulos predefinidos en cuanto a intensidad de vibración, calor en forma de onda y temperatura ascendente (a una velocidad de 1°C/s). Al paciente se le pide que indique si percibe o no el estímulo. Primero se estudia la sensación vibratoria y a continuación, la térmica. La vibración se evalúa con un transductor vibratorio colocado en la superficie dorsal de la base de la uña del dedo gordo. El termodo, de 5 x 2,5 cm, se coloca en la región dorsolateral del pie. Duración de la prueba: entre 3-13 minutos.

Rango normal para VPT es 12-8; rango anormal para VPT es 7-0; rango normal para CPT y para WPT es 6-3 y rango anormal es 2-0. A mayor score, más sensible es el paciente al estímulo, más cerca de la normalidad.

Como tests QST de referencia se utilizan el Neurothesiometer (Horwell, Scientific laboratory Supplies, Nottingham, UK) para valorar el VPT y el TSA-II NeuroSensory Analyser (Medoc, Ramat Yishai, Israel) para estudiar el CPT y el WPT. El Neurothesiometer se coloca sobre la base del dedo gordo del pie izquierdo; se repite 3 veces y se recoge como resultado el valor medio. La medición del TSA-II NeuroSensory Analyser se realiza en el dorso del pie izquierdo, usando el MLJ, repitiendo el test 4 veces y registrando el valor medio de los resultados.

También todos los pacientes se someten a un estudio de velocidad de conducción en nervio peroneo en la parte inferior de pierna derecha y se clasifican según el NDS en pacientes sin neuropatía (NDS=0-2) o con neuropatía (NDS=3-10) para definir a los pacientes según la recomendación del grupo de expertos de neuropatía diabética de Toronto (velocidad conducción <42 m/s y síntomas o signos anormales de neuropatía y NDS>2).

Autor, año, país de estudio

Ponirakis y cols. [140], 2016, UK.

Resultados de NerveCheck frente a otros dispositivos QST

Los pacientes con DPN presentaron unos **VDT, CDT y WDT** significativamente menores que los pacientes sin DPN. Además, el **NDS** fue significativamente mayor y la **velocidad de conducción** en el nervio peroneo significativamente menor.

Se determinó el **grado de acuerdo intraclase** del NerveCheck en controles y diabéticos realizando dos mediciones con intervalos test-retest de 1-8 semanas. NerveCheck presentó una buena reproducibilidad, pues la concordancia intraclase fue 0,79 (límites de acuerdo al 95%: -4,20 a 6,60) para VDT, de 0,86 (límites de acuerdo al 95%: -1,38 a 2,72) para CDT y de 0,71 (límites de acuerdo al 95%: -2,36 a 3,83) para WDT.

La **validez diagnóstica** del NerveCheck para DPN frente a otros dispositivos QST se determinó mediante el **área bajo la curva ROC**. Para VDT, el AUROC fue de 86% (SE: 0,038; IC 95%: 0,79-0,94; $p < 0,0001$), para CDT fue de 79% (SE: 0,058; IC 95%: 0,68-0,91; $p < 0,0001$) y para WDT fue de 72% (SE: 0,058; IC 95%: 0,60-0,83; $p < 0,0004$). En cuanto a **resultados de Se, Sp y LR**:

Para VDT el NerveCheck presentó una alta Se de 84% (IC 95%: 63,92-95,46%) y una alta Sp de 81% (IC 95%: 72,07-87,66%), con un LR de 4,36 para diagnóstico de DPN.

Para CDT el NerveCheck presentó una alta Se de 89% (IC 95%: 81,72-94,23%) y una Sp moderada de 67% (IC 95%: 46,04-83,48%), con un LR de 2,67 para diagnóstico de DPN.

Para WDT el NerveCheck presentó una alta Se de 75% (IC 95%: 65,86-83,14%) y una Sp moderada de 66% (IC 95%: 45,67-82,06%), con un LR de 2,18 para diagnóstico de DPN.

Observaciones

NerveCheck muestra una buena reproducibilidad y validez para evaluar la pérdida sensorial en comparación a otros dispositivos QST. Los autores prevén una mayor utilización clínica de este dispositivo por su portabilidad y menor coste.

En la interpretación de los resultados del NerveCheck debe tenerse en cuenta la edad del paciente. Los valores normales establecidos para este dispositivo se pueden aplicar a pacientes con edades entre 30 a 72 años.

No se estudiaron alodinia térmica ni hiperalgesia dado que existe gran variabilidad en los valores de rango normal para el umbral de dolor por calor.

Los autores concluyen que el QST es una técnica efectiva para el diagnóstico de neuropatía sensorial y que las diferentes mediciones que aporta este test pueden definir la severidad de la neuropatía. NerveCheck ha demostrado buenos resultados de Se y Sp para estudiar tanto la sensación térmica como vibratoria (a diferencia de otros estudios que mostraban Se y Sp muy variables, dependiendo de la severidad de la enfermedad). Además, consideran que este dispositivo resulta coste-efectivo y que podría implementarse en atención primaria para el diagnóstico precoz de neuropatía en pacientes diabéticos.

Autor, año, país de estudio

Ponirakis y cols. [156], 2016, UK.

Objetivo

Evaluar la utilidad diagnóstica del NerveCheck para detectar neuropatía de fibra fina y gruesa en comparación a los NCS, CCM, IENFD y determinar la severidad de la neuropatía diabética dolorosa.

Tipo de estudio

Estudio prospectivo y unicéntrico de pacientes con diabetes realizado entre enero-2013 y septiembre-2014.

Población

La misma población que en el estudio de Ponirakis y cols. [140].

74 pacientes con diabetes, de los cuales 33 tenían diagnóstico de neuropatía y 41 no tenían neuropatía basado en NDS. Se compararon con 70 controles. La edad, duración de la diabetes y presión sistólica eran significativamente superiores en los pacientes con DPN. Entumecimiento en 45 pacientes; dolor en 56 pacientes.

Características de las pruebas realizadas

Se utilizó el dispositivo NerveCheck siguiendo el mismo protocolo que en el estudio anterior de Ponirakis y cols. [140].

La velocidad de conducción en el nervio sural (SNCV), el potencial de acción en nervio sural (SNAP) y la velocidad de conducción en nervio peroneo se determinaron en la parte inferior de la pierna derecha.

CCM se realizó con el microscopio confocal corneal Heidelberg Retina Tomograph (HRT III RCM). Las mediciones (como la CNFD) se cuantificaron mediante el software de análisis de imágenes ACCMetrics.

Se utilizó el cuestionario de dolor McGill para evaluar la calidad del dolor (con 78 descriptores del dolor).

Biopsia cutánea tras punción de 3 mm en el dorso del pie tras anestesia local con lidocaína al 1% para identificar la IENFD.

La DPN se definió de acuerdo al NDS, siendo patológico un valor >2 y siendo el valor 10 el que indica pérdida total de respuesta sensorial y ausencia de reflejos.

Resultados de las pruebas realizadas

De los 74 pacientes, NerveCheck detectó alteraciones en los umbrales de vibración y de temperatura en 44 pacientes.

En el grupo de pacientes con DPN, todas las demás pruebas presentaron resultados significativamente inferiores a los sujetos sin neuropatía.

Los pacientes con diabetes presentaron unos déficits sensoriales significativamente mayores que los controles.

El porcentaje de pacientes con déficit sensorial en sujetos sin entumecimiento fue del 43% (12/48) mientras que fue del 65% (30/45) en los que tenían entumecimiento. En pacientes con entumecimiento la respuesta anómala a la vibración y temperatura fue significativamente más frecuente. El porcentaje de déficit sensorial en sujetos sin dolor fue del 50% (28/56) mientras que fue del 78% (14/18) en los que tenían dolor. Los déficits sensoriales fueron significativamente más probables en sujetos con dolor en comparación a los sujetos sin dolor.

El VDT de NerveCheck presentó un AUROC del 82% (IC 95%: 72-93; $p<0,0001$) frente a SNAP y del 84% (IC 95%: 75-94; $p<0,0001$) frente a SNCV. La Se del VDT frente a SNCV fue del 88% (IC 95%: 67-97) y la Sp, del 82% (IC 95%: 71-90).

El CDT de NerveCheck presentó un AUROC del 78% (IC 95%: 66-91; $p<0,0001$) frente a CNFD y del 70% (IC 95%: 54-87; $p=0,01$) frente a IENFD. La Se del CDT frente a CNFD fue del 67% (IC 95%: 44-84) y la Sp del 85% (IC 95%: 75-92).

El WDT de NerveCheck presentó un AUROC del 71% (IC 95%: 55-84; $p=0,002$) frente a CNFD y del 69% (IC 95%: 52-85; $p=0,03$) frente a IENFD. La Se del WDT frente a CNFD fue del 67% (IC 95%: 44-84) y la Sp del 76% (IC 95%: 64-85). La Se del WDT frente a IENFD fue del 56% (IC 95%: 29-81) y la Sp del 81% (IC 95%: 67-91).

Para el diagnóstico de severidad de la neuropatía, es decir, frente al cuestionario de dolor McGill, el VDT presentó un AUROC del 70% (IC 95%: 57-83; $p=0,006$) y una Se y Sp de 70% (IC 95%: 57-83) y 68% (IC 95%: 56-78), respectivamente. Para el CDT, el AUROC fue del 63% (IC 95%: 48-78; $p=0,07$) y la Se y Sp de 40% (IC 95%: 19-64) y 84% (IC 95%: 75-91), respectivamente. Para el WDT, el AUROC fue del 65% (IC 95%: 50-80; $p=0,04$) y la Se y Sp de 55% (IC 95%: 32-77) y 73% (IC 95%: 61-82), respectivamente.

Observaciones

NerveCheck identifica más déficits sensoriales en pacientes con entumecimiento en pies y dolor neuropático que en los que no tienen sintomatología neuropática. Es más probable que los resultados de NerveCheck sean patológicos en sujetos con síntomas de dolor en comparación a los que no tienen dolor.

El VDT identifica de forma óptima la disfunción de fibras gruesas y CDT identifica de manera óptima la reducción de CNFD y de IENFD.

NerveCheck puede identificar alteraciones en los umbrales de vibración y temperatura, lo que supone un rendimiento diagnóstico comparable al de los tests establecidos para la detección de disfunción de fibras gruesas y finas y de la severidad del dolor neuropático.

Autor, año, país de estudio

Raputova y cols. [157], 2022. República Checa y Alemania.

Objetivo

Comparar los perfiles QST entre dos cohortes de diabéticos con polineuropatía dolorosa y no-dolorosa y con controles sanos no-diabéticos, para estudiar si los perfiles sensoriales del QST pueden predecir el desarrollo de neuropatía dolorosa y revelar los posibles mecanismos asociados al dolor.

Tipo de estudio

Prospectivo, multicéntrico (dos centros de diabetes universitarios de Brno, el departamento de neurología y anestesia de Wüzburg y departamento de neurología de Mainz). El estudio formó parte del consorcio nCRNAPain (www.ncrna-pain.eu).

Población

Dos cohortes de pacientes diabéticos con DSPN con y sin dolor.

Con dolor, si cumplían estos criterios: más de 3 meses de neuropatía periférica dolorosa, probable o confirmada de acuerdo a la clasificación IASP ([45]) y un valor medio de 4 en NRS en la semana anterior al examen clínico.

Características de las pruebas realizadas

Se estudió el dolor y su impacto en la calidad de vida mediante el GCPS. También se utilizó el NPSI. Para cuantificar la severidad de la DSPN se utilizó el mTCNS (modified Toronto Clinical Neuropathy Score) y para valorar la discapacidad el INCAT ODSS (Overall Disability Sum Score). Los síntomas de depresión y ansiedad se evaluaron mediante el Beck Depression Inventory II (BDI-II) y el State-Trait Anxiety Inventory Form Y (STAI-Y). También el *Pain Catastrophising Scale* (PCS) para pensamientos negativos y evaluación del dolor.

QST siguiendo el protocolo DFNS, con 13 tests, en dorso del pie y mano, excepto PPT (planta y eminencia tenar) y VDT (maleolo medial tibia y estiloides radial).

Resultados de las pruebas realizadas

219 pacientes con diabetes 1 o 2 con DSPN sin dolor, 220 con DSPN con dolor, 23 diabéticos sin signos de polineuropatía y 37 controles.

Los pacientes con DSPN con dolor presentaron mayores scores en NPSI, mayor severidad en el ODSS y mTCNS, mayor puntuación en BDI-II, STAI-Y y PCS.

En QST, se encontraron diferencias significativas entre los diabéticos y controles en los umbrales de temperatura y de dolor a la temperatura. Los pacientes con DSPN con dolor presentaron valores significativamente menores, es decir, mayor pérdida de función (umbrales más altos) y los scores más altos con menor pérdida de función en pacientes diabéticos sin neuropatía. También para el MPT, MPS, MDT y VDT.

El subgrupo de diabéticos sin neuropatía presentó valores significativamente más altos de CPT, HPT y MPT que los controles.

PHS fue significativamente superior en todos los subgrupos de diabéticos en comparación a los controles, mientras que no hubo diferencias en DMA.

Comparando el grupo de DSPN con y sin dolor, se encontró una proporción significativamente mayor de pacientes con pérdida de función en DCT, WDT y TSL y mayor proporción de pacientes con pérdida de función en MDT en los que tenían dolor.

La frecuencia del fenotipo SL fue significativamente mayor en los que tenían dolor (un 41,8%) frente a los diabéticos con DSPN sin dolor (24,7%) y frente a los diabéticos sin neuropatía (0%).

El fenotipo TH fue el más frecuente en el grupo de diabéticos sin neuropatía (47,8%), mientras que en los diabéticos con DSPN sin dolor se presentó en el 31,1% y sólo en el 18,2% de los diabéticos con DSPN con dolor.

El fenotipo MH se presentó en proporciones similares entre todos los subgrupos de diabéticos.

Los resultados del QST en diabéticos con DSPN con y sin dolor fueron muy similares en los clasificados como fenotipos SL y MH, mientras que en los de fenotipo TH se encontraron diferencias marcadas en los MPT y MPS con mayores umbrales de dolor mecánico y menor MPS en aquellos pacientes con neuropatía dolorosa.

Observaciones

Los QST presentaron perfiles muy similares entre todos los pacientes diabéticos.

En aquellos con DSPN con dolor se encontró hiposensibilidad en la percepción de estímulos térmicos y mecánicos y mayor proporción de pérdida de función en los parámetros relacionados con la temperatura.

El fenotipo SL fue predominante en aquellos diabéticos con DSPN con dolor.

Autor, año, país de estudio

Potockova y cols. [158], 2022. Praga, República Checa.

Objetivo

Determinar si el TQST se puede utilizar como screening para seleccionar pacientes diabéticos con alto riesgo de CAN.

Tipo de estudio

Estudio transversal realizado en un único centro hospitalario.

Población

85 pacientes diabéticos (55 con diabetes tipo 1 y 30 con diabetes tipo 2) y 49 controles sanos. Entre los diabéticos, 43 eran mujeres y 42, hombres. Entre los controles, 30 mujeres y 19 hombres. Edad media fue de 53,9 años (SD: 12,2) y 50,7 años (SD: 14,5) de los diabéticos y controles, respectivamente.

Características de las pruebas realizadas

Examen clínico neurológico, medición de presión arterial tras 10 min de reposo medida en ambos miembros superiores, analítica de sangre, examen clínico de *pinprick* y temperatura (con NeuroTips y TipTherm, respectivamente) para estudiar la función de las fibras nerviosas pequeñas, y para estudiar la función de las fibras nerviosas gruesas se evaluaron el umbral de vibración con un diapasón calibrado de 128 Hz y la sensación táctil con monofilamento de Semmes-Weinstein de 10 g.

TQST se realizó con SENSELab-TERMOTEST MSA, Somedic, equipado con un termodo de 25x50 mm. El CDT y WDT se determinaron en eminencia tenar, tibia y zona lateral del dorso del pie, de forma bilateral, utilizando el MLI. La prueba duró unos 20 min. Se registraron 5 mediciones para cada parámetro en cada región estudiada y la media de las 5 se utilizó como valor umbral. Se compararon estos resultados con valores normativos previamente publicados [224]. Se consideró TQST patológico si alguno de los resultados obtenidos en alguno de los puntos de estudio lo era.

Se aplicaron los siguientes cuestionarios: MNSIQ, MNSIE, UENS, SAS y PDQ. Se considera que si la puntuación de MNSIQ ≥ 4 hay síntomas neuropáticos y si la puntuación del PDQ es ≥ 18 puntos se considera que hay neuropatía dolorosa. La presencia de DSPN se examina siguiendo las recomendaciones de la *American Diabetes Association* y se determina en pacientes con un MNSIE ≥ 2 .

CARTs: se utiliza el dispositivo Fan study device (Schwarzer, Germany) tras respiración profunda, maniobra de Valsalva, ortostatismo y medición de presión arterial tras ortostatismo. Su aplicación duró unos 40 min. Según esta asociación, si uno de los resultados obtenidos es patológico, se puede considerar que existe CAN.

Resultados de las pruebas realizadas

46 (54%) pacientes presentaron CAN.

CDT fue patológico en 31 pacientes con CAN y en 8 pacientes sin CAN.

WDT fue patológico en 24 pacientes con CAN y en 6 pacientes sin CAN.

Resultados para CAN de CDT y WDT:

CDT en tibia para un punto de corte de 23,15°C presentó el mayor AUROC (0,7829) en comparación al CDT en eminencia tenar y dorso de pie, con una Se=60,9%; Sp=89,5%; VPP=87,5% y VPN=65,4%.

CDT eminencia tenar, para un punto de corte de 29,35°C, presentó un AUROC de 0,5924; Se=47,8%; Sp=76,3%; VPP=71% y VPN=54,7%.

CDT en dorso del pie, para un punto de corte de 21,80°C, presentó un AUROC de 0,7486, Se=76,1%; Sp=68,4%; VPP=74,5% y VPN=70,3%.

WDT en tibia, para un punto de corte de 40,85°C presentó un AUROC=0,6751 Se del 84,8%; Sp=44,7%, VPP=65% y VPN=70,8%.

WDT en eminencia tenar, para un punto de corte de 37,65°C presentó un AUROC=0,6868 Se del 32,6%; Sp=97,4%, VPP=93,8% y VPN=54,4%.

WDT en dorso del pie, para un punto de corte de 46,43°C presentó un AUROC=0,7374 Se del 58,7%; Sp=84,2%, VPP=81,8% y VPN=62,8%.

El parámetro de mejor rendimiento diagnóstico para diferenciar entre pacientes con y sin CAN es el CDT en extremidades inferiores, pues un valor de CDT < 21,8°C en el dorso del pie en combinación con un CDT < 23,15°C en tibia permite diagnosticar la presencia de CAN con una alta Sp del 97,4% y un VPP del 96,6%, aunque con una Se del 60,9% y un VPN del 67,3% lo que indica que algunos pacientes con CDT por debajo de esos valores fueron FN para CAN.

Los pacientes CAN-positivos presentaron un score significativamente superior que los CAN-negativos en los cuestionarios MNSIQ, MNSIE y UENS (por presencia de síntomas neuropáticos somáticos) con una Se del 76% y Sp del 94,9%, es decir, que su rendimiento diagnóstico no fue superior al del TQST. El cuestionario MNSIQ con un cut-off de 5,5 puntos mostró la mayor Sp (94,9%) aunque una pobre Se (50%). No se encontraron diferencias significativas entre SAS ni en el PDQ y la presencia de CAN.

No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes CAN-positivos y CAN-negativos en el test de cambio de la presión sistólica tras ortostatismo, pero sí en el cambio de presión diastólica.

Autor, año, país de estudio

Potockova y cols. [158], 2022. Praga, República Checa.

Observaciones

Los autores consideran que el TQST es un test no invasivo, relativamente sencillo de aplicar y que no consume mucho tiempo para detectar diabéticos con alto riesgo de CAN.

Los pacientes CAN-positivos presentaron un WDT significativamente mayor y un CDT significativamente menor en todas las regiones estudiadas (eminencia tenar, tibia y dorso del pie), siendo los parámetros con mayor rendimiento diagnóstico el CDT en dorso del pie y el CDT en la tibia.

TQST puede utilizarse como test de screening en la práctica clínica para seleccionar a aquellos pacientes diabéticos que deberían ser posteriormente sometidos a un estudio más profundo de CAN.

Autor, año, país de estudio

Guo y cols. [159], 2021. China.

Objetivo

Estudiar si los umbrales de detección de temperatura pueden utilizarse para predecir y evaluar que se produzca CAN en pacientes con diabetes tipo 2 y su evolución.

Tipo de estudio

Transversal. Unicéntrico.

Población

Pacientes ingresados en el servicio de endocrinología de un único hospital en China, entre mayo de 2020 y diciembre de 2020.

266 pacientes (77 mujeres y 189 hombres) con diabetes tipo 2. Edad $52,54 \pm 12,31$ años.

Tres grupos: pacientes con CAN (n=164, de los que 65 presentaron CAN avanzada), pacientes con CAN temprana (n=70) y pacientes sin CAN (n=32). Prevalencia de CAN del 61,66% y de CAN-avanzada del 24,44%. La prevalencia de CAN aumenta con la edad (82,1% en el grupo de 60-75 años) y con la duración de la diabetes (80,0% si duración mayor a 20 años).

Características de las pruebas realizadas

QST para estudiar CDT, WDT y HPT, y en 143 pacientes también se determinó el CPT en el dorso del pie y utilizando el ML. El estímulo térmico se evalúa con el Pathway Thermal Sensory Analyzer, utilizando una sonda de 30x30 mm y con un estímulo en rampa a 1°C/s desde los 32°C. Cada test se repitió 3-4 veces y se tomó la media como resultado final.

CARTs: incluyeron maniobras de valsalva, respuesta del ritmo cardiaco a la respiración profunda, cambios de presión arterial al ortostatismo y respuesta del ritmo cardiaco al ortostatismo. Se puntuaron como 0 (respuesta normal), 0,5 (resultado borderline) y 1 (resultado anormal), así que en cada paciente se obtuvo una puntuación entre 0 y 4. Si resultado era <1 punto se diagnosticaba como paciente sin CAN; una puntuación de 1 como CAN temprana y puntuaciones ≥ 2 como CAN.

Resultados de las pruebas realizadas

Compararon los resultados del QST y CARTs.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los resultados del QST entre los tres grupos de pacientes. Los valores de WDT y HPT fueron significativamente superiores y los de CDT significativamente inferiores en pacientes con CAN frente a aquellos sin CAN o CAN temprana. Y entre los pacientes con CAN se observó un incremento en WDT y HPT y descenso en CDT a medida que la CAN progresaba.

Se encontró una correlación positiva entre CARTs y WDT ($r=0,420$, $p<0,001$) y HPT ($r=0,305$, $p<0,001$) y una correlación negativa entre CARTs y CDT ($r=-0,250$, $p<0,001$).

La curva ROC indicó que la detección de umbrales de temperatura tiene un valor diagnóstico para identificar CAN superior a los CARTs. El AUROC fue de 0,781; la Se del 85,7% y la Sp del 59,8% ($p<0,001$).

Cuando se combina con otros indicadores como edad, sexo, duración de la diabetes y HbA1c, el AUROC asciende a 0,809; la Se a 88,4% y la Sp se mantiene igual ($p<0,001$).

WDT fue el parámetro con el mayor valor diagnóstico y su punto de corte se situó en 37,2°C. Para CDT el punto de corte se estableció en 28,5°C.

Por tanto, el modelo combinado de QST y otros factores presentaba mayor Se y Sp para predecir la ocurrencia de CAN.

Tras ajustar los resultados por algunos factores que pueden influir, se observó que WDT, HPT y CDT eran factores de riesgo independientes para CAN en pacientes con diabetes tipo 2.

Autor, año, país de estudio

Guo y cols. [159], 2021. China.

Observaciones

Los umbrales de detección de temperatura de frío y calor y el umbral de detección de dolor al calor en los QST están relacionados de forma significativa con los resultados de los CARTs.

Existe una fuerte correlación entre los umbrales de detección de temperatura y la severidad de la CAN. Sin embargo, esta correlación no se encontró para el CPT.

Los autores consideran que QST presenta una gran capacidad predictiva tanto de la presencia de CAN como de su progresión.

Como limitaciones del estudio, se reconoce que la prevalencia de CAN en la población de estudio es superior a la que recogen los estudios epidemiológicos, quizás debido a que se trata de pacientes ingresados en el servicio de endocrinología del hospital. También se reconoce que ambas pruebas, QST y CARTs dependen mucho del paciente y sus resultados no son completamente objetivos. Para intentar evitar esto, el mismo profesional realizó todos los estudios.

Autor, año, país de estudio

Azmi y cols. [160], 2017. UK.

Objetivo

Evaluar la presencia de neuropatía de fibras fina y gruesa en pacientes con diabetes tipo 1 y su relación con la disfunción eréctil.

Tipo de estudio

Prospectivo, con una muestra consecutiva de pacientes, reclutados entre enero de 2009 y julio de 2014. Unicéntrico (Central Manchester University Hospital Diabetes, UK).

Población

70 hombres con diabetes tipo 1 y 34 controles sanos sin diabetes y sin ingesta de fármacos por otras comorbilidades.

Características de las pruebas realizadas

TSA-II NeuroSensory Analyser (Medoc, Ramat-Yishai, Israel) para determinar los umbrales de percepción de frío y calor (CDT y WDT). Termómetro colocado en la región dorsolateral del pie izquierdo.

La disfunción eréctil se valoró con el *Neuropathy Symptom Profile* (NSP). La prevalencia de disfunción eréctil entre los pacientes con diabetes tipo 1 fue del 58,6% mientras que en voluntarios fue del 5,9%.

Se evaluaron posibles déficits neurológicos mediante el *NDS* modificado que incluye la percepción de la vibración, *pinprick*, temperatura y presencia o ausencia de reflejos en tobillo.

NCS en nervios sural y peroneo.

El umbral de detección de vibración (VDT) se estudió con el Horwell Neurothesiometer (Scientific Laboratory Supplies, Nottingham, UK).

Variabilidad del ritmo cardiaco con la respiración profunda (HRV-DB) utilizando el dispositivo ANX 3.0 (ANSAR, Medical Technologies, Philadelphia, PA, USA).

Biopsia cutánea y medición de la IENFD: punción de 3 mm en el dorso del pie, unos 2 cm por encima de la cabeza del segundo metatarsiano, bajo anestesia local con lidocaína al 1%. Tinción de cortes de 50 micras con el anticuerpo PGP9.5 y estudio con cromogen SG. Se cuantificó la IENFD siguiendo los criterios de NeuPSIG y se expresó como número de fibras nerviosas por milímetro [119]. La biopsia sólo se realizó a 40 pacientes y 21 voluntarios.

CCM con el Heidelberg Retinal Tomograph III Rostock Cornea Module, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania), tomando 3 imágenes de cada ojo, no superpuestas, desde el centro de la córnea. Se midieron los parámetros CNFD, CNBD y CNFL. Se utilizó el software ACCMetrics (Manchester, UK).

Autor, año, país de estudio

Azmi y cols. [160], 2017. UK.

Resultados de las pruebas

- Comparando los resultados de las pruebas realizadas **entre los pacientes con diabetes tipo 1 y los controles**, en los primeros se observó un NSP, NDS y VDT significativamente mayores mientras que la amplitud y velocidad de conducción de los nervios sural y peroneo fueron significativamente inferiores que en controles. El WDT fue significativamente mayor en los diabéticos, mientras que el CDT, el HRV-BD, la IENFD y los tres parámetros de la CCM resultaron significativamente inferiores.

- Comparando los **pacientes con diabetes tipo 1 y disfunción eréctil frente a los que no presentaban disfunción eréctil**, los primeros presentaron un mayor score NSP y VDT mayor (aunque sin alcanzar significación estadística), y menor amplitud en nervios sural y peroneo y menor velocidad de conducción en nervio peroneo. También el WDT fue significativamente mayor mientras que el CDT, el DB-HVR, la IENFD y los parámetros de la CCM fueron significativamente menores.

- La disfunción eréctil se correlacionó de forma significativa con el NSP, el NDS, los CDT, WDT y VDT, los parámetros de conducción nerviosa, la IENFD y los parámetros de la CCM, mientras que no se observó correlación con el tiempo de duración de la diabetes.

Observaciones

Este estudio ha demostrado la presencia de neuropatía de fibra gruesa pero sobre todo de fibra fina en pacientes con disfunción eréctil. Identificar la presencia de NFP en pacientes con diabetes tipo 1 y disfunción eréctil resulta de interés para considerar otras dosis o una combinación de tratamientos puesto que estos pacientes responden peor a la terapia convencional con inhibidores PDE5.

Autor, año, país de estudio

Üçeyler y cols. [161], 2013. Würzburg, Alemania.

Objetivo

Estudiar la relación entre el dolor y presencia de NFP en pacientes con fibromialgia.

Tipo de estudio

Estudio de casos y controles, prospectivo, de pacientes reclutados entre 2007 y 2011, procedentes de toda Alemania, y un grupo de pacientes con depresión, reclutados entre 2010 y 2011 del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Würzburg y un grupo control.

Población

25 pacientes con fibromialgia (23 mujeres, 2 hombres; edad mediana de 59 años, rango de 50-70 años).

10 pacientes con depresión mayor unipolar sin dolor (9 mujeres, 1 hombre; edad mediana de 50 años, rango de 39-75 años).

Grupo control de 25 sujetos sanos (22 mujeres, 3 hombres; edad mediana de 56 años, rango de 49-70 años).

Características de las pruebas realizadas

Examen neurológico, análisis de sangre, NPSI versión alemana (punto de corte de 53,5 para una Se del 80% y Sp del 82%), escala de depresión HAD (0-60, siendo un valor 16 clínicamente significativo).

QST (Somedic) en dorso del pie izquierdo.

A todos los controles se les realizaron NCS en nervio sural.

Potenciales evocados relacionados con el dolor (PREPs).

Biopsia cutánea para cuantificar la IENFD (con PGP9.5), visualizar la regeneración de fibras nerviosas (con anticuerpos GAP43 (proteína 43 asociada al crecimiento) y visualizar macrófagos y linfocitos T. Todas las muestras histológicas fueron analizadas por un profesional, con cegamiento a la asignación de las muestras.

Autor, año, país de estudio

Üçeyler y cols. [161], 2013. Würzburg, Alemania.

Resultados de las pruebas realizadas

Los pacientes con fibromialgia presentaron incremento significativo de los umbrales de detección de frío y calor en comparación a los controles. También se observó aumento de los umbrales de detección mecánica y de la MPS, y reducción estadísticamente significativa del umbral de dolor a la presión.

Los pacientes con depresión mostraron tendencia a un aumento en los umbrales de percepción de temperatura, pero la diferencia con los controles no fue significativa.

Los pacientes con fibromialgia mostraron latencias prolongadas en los PREPs distales y una reducción generalizada de la amplitud de los PREPs.

En cuanto a los hallazgos en las biopsias tanto en pierna distal como muslo proximal, se encontró una reducción de la mediana de IENFD y menor regeneración de fibras nerviosas en los pacientes con fibromialgia en comparación a los controles, mientras que no hubo diferencias entre la IENFD en pacientes con depresión y controles. No se encontró inflamación en las muestras de pacientes con fibromialgia ni con depresión.

En 8/20 pacientes con fibromialgia se encontraron resultados patológicos en las tres pruebas (QST, IENFD y PREPs), en 10/20 dos tests fueron patológicos y en 2/20 pacientes sólo uno. Ningún paciente presentó valores normales en los 3 tests.

No se encontró correlación entre IENFD y PREP y el fenotipo de dolor.

Observaciones

En este estudio, todos los pacientes con fibromialgia presentaron afectación de fibra pequeña.

La reducción de fibras C relacionadas con el tacto puede llevar a un aumento en la percepción del dolor. Además, la reducción en el número de estas fibras puede ser el motivo de que en los QST se detecte un incremento en el umbral de detección mecánico.

La falta de correlación entre IENFD y dolor puede deberse a: 1) la degeneración de las fibras nerviosas puede no ser la única causa de dolor, además de que las fibras que quedan pueden inducir dolor por actividad espontánea o por algún otro mecanismo, 2) las fibras que morfológicamente son normales pueden estar sensibilizadas por mediadores inflamatorios en la piel, 3) las fibras perdidas pueden no ser nociceptores sino fibras C relacionadas con el tacto.

Los autores consideran que la ausencia de correlación entre IENFD y PREPs no es sorprendente dado que la mayoría de las fibras nerviosas intraepidérmicas son fibras C mientras que los PREPs miden las fibras A-delta.

Autor, año, país de estudio

Leone y cols. [162], 2023. Roma, Italia.

Objetivo

Estudiar los perfiles somatosensoriales de pacientes con fibromialgia sola, fibromialgia y patología de fibra fina, y pacientes sólo con NFP, con el fin de analizar si los tres grupos de pacientes comparten los mismos mecanismos fisiopatológicos.

Tipo de estudio

Prospectivo, de pacientes consecutivos, reclutados entre enero de 2019 y marzo de 2021, con FM y con NFP. Estudio unicéntrico (Departamento de Neurociencias en Humanos, Universidad de Sapienza, Roma).

Se utilizó el algoritmo desarrollado por Vollert y cols. [68] para asignar a los pacientes con diferentes perfiles sensoriales a determinados fenotipos.

Población

64 pacientes con fibromialgia, con (n=20) y sin patología de fibra fina. Se consideró que existía patología de fibra fina si se encontraba alteración de la IENFD en biopsia tomada en pantorrilla, comparada con valores de referencia y ajustados por edad y sexo. 47/64 presentaron al menos un síntoma autonómico (33 con y 14 sin patología de fibra fina), siendo los más frecuentes los trastornos gastrointestinales.

30 pacientes con NFP (11 asociados a amiloidosis, 8 a diabetes y 11 a lupus). Todos presentaron dolor de distribución distal y síntomas autonómicos (el más frecuente, intolerancia ortostática).

Autor, año, país de estudio

Leone y cols. [162], 2023. Roma, Italia.

Características de las pruebas realizadas

- Exploración neurológica.
- QST realizado en dorso del pie derecho, siguiendo el protocolo de la DNFS. Se utilizó el termodo ATS, Pathway (Medoc, Ramat Yishai, Israel) para los umbrales de temperatura. Se consideró QST patológico si al menos 3 de los 13 parámetros eran patológicos. Se diagnosticó NFP siguiendo los criterios Besta, que permiten alcanzar la mayor Se y Sp para el diagnóstico de NFP [104].
- NCS: potenciales de acción de los nervios y velocidad de conducción en nervios sural, ulnar y radial superficial; amplitud del potencial de acción motora y velocidad de conducción nervios peroneal, tibial y ulnar. Se considera que hay daño en fibra fina si la amplitud del potencial de acción en nervio sural es $\geq 7 \mu V$.
- Biopsia en pierna distal, por encima del maleolo lateral en el territorio del nervio sural. Se procesaron 40 biopsias con PGP9.5 y 50 biopsias para inmunofluorescencia indirecta. El análisis de las biopsias y el cálculo de la IENFD se realizaron siguiendo las guías de Lauria y cols. [116, 119] y se compararon con los valores normativos aceptados internacionalmente y mencionados en estas mismas guías.

Resultados de las pruebas realizadas

La duración del dolor fue significativamente mayor en pacientes con fibromialgia.

La amplitud del potencial de acción del nervio sural fue significativamente menor en pacientes con NFP.

En pacientes con fibromialgia, 14 de los 64 presentaron alteraciones en QST: 5 de ellos tenían patología de fibra fina y 9, no. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes.

En 23 de 30 pacientes con NFP, QST fue patológico. Dieciocho de estos pacientes presentaron signos clínicos, reducción de la IENFD y alteración en el QST; 8 presentaron signos clínicos y reducción de la IENFD; y 4 signos clínicos y alteración en el QST.

Los parámetros de QST en pacientes con fibromialgia resultaron estadísticamente diferentes a los de pacientes con NFP, presentando estos últimos mayor pérdida de función (CDT, WDT, TSL, HPT, MPS, MDT y VDT significativamente inferiores en pacientes con NFP).

En los pacientes con fibromialgia, la asignación a un fenotipo, tanto por el mecanismo determinístico como por el probabilístico, mostró una frecuencia similar de fenotipos sensoriales en pacientes con y sin patología de fibra fina, siendo los más frecuentes los de hiperalgesia térmica e hiperalgesia mecánica y el fenotipo de paciente sano. Ninguno de los pacientes con fibromialgia presentó el fenotipo de pérdida sensorial. Por el contrario, en los pacientes con NFP los más frecuentes fueron el de pérdida sensorial y el de hiperalgesia mecánica, y ninguno presentó el perfil de sujeto sano; también en estos pacientes, ambos métodos de asignación ofrecieron resultados similares.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los fenotipos sensoriales de pacientes con NFP y fibromialgia con patología de fibra fina ($p=0,002$), mientras que no se encontraron diferencias entre los dos grupos de pacientes con fibromialgia (con y sin NFP) ($p>0,8$).

Observaciones

El daño de la fibra fina en pacientes con fibromialgia y NFP se asocia a diferentes fenotipos sensoriales.

Los autores consideran que para diagnosticar el daño de fibra fina en pacientes con fibromialgia la prueba más fiable es la determinación de IENFD a partir de biopsia en pierna distal, y que para diagnosticar NFP se deben aplicar los criterios Besta. El QST de estos pacientes suele presentar pérdida del umbral de detección mecánico comparable a la alteración de los umbrales de percepción de frío y calor.

Autor, año, país de estudio

Bennesgaard y cols. [163], 2020, Dinamarca.

Objetivo

Evaluar herramientas que determinen el patrón de neuropatía asociada a la QT (CIPN), dolor neuropático y el efecto de estos sobre la calidad de vida y aspectos psicológicos en pacientes con neuropatía.

Tipo de estudio

Estudio prospectivo, con pacientes consecutivos que habían recibido dichos quimioterápicos 4 o 5 años antes. Unicéntrico, en un Hospital Universitario.

Población

100 pacientes candidatos a tratamiento adyuvante con docetaxel por cáncer de mama de alto riesgo y 74 candidatos a tratamiento adyuvante con oxaliplatino por cáncer colorrectal de alto riesgo.

Finalmente participaron 63 pacientes, 28 tratados con docetaxel y 35 tratados con oxaliplatino.

100 sujetos sin dolor crónico, trastornos neurológicos ni signos neurológicos como controles para la CCM y 32 sujetos sanos como controles para el método *MScanfit* para la estimación de número de unidad motora (MUNE, *motor unit number estimation*).

Inclusión prospectiva entre 2011 y 2012. Seguimiento de 5 años, tras los cuales el 85% (90 de 94) de los pacientes elegibles tratados con docetaxel y 91% (52 de 57) elegibles tratados con oxaliplatino respondieron al cuestionario sobre síntomas de neuropatía o dolor neuropático.

Características de las pruebas realizadas

Se midieron el dolor y anomalías sensoriales mediante la prueba *pinprick* (Owen Mumford Neuropen y monofilamento de Semmes-Weinstein número 5.88), el tacto ligero (SENSELab Brush-05) y los umbrales de detección de calor (38°C) y frío (25°C) (Somedic Rolltemp, Somedic AB, Sweden).

Se utilizaron los siguientes cuestionarios de dolor, neuropatía, calidad de vida y salud mental: DN4q, NPSI. También se utilizaron el PROMIS (*Patient Reported Outcomes Measurement Information System*) pain interference, PROMIS short Form 6a (para evaluar fatiga, ansiedad, trastornos del sueño y depresión) y el EQ-5D (EuroQol Group 1995; para evaluar la calidad de vida).

QST se aplicó de forma unilateral, en el dorso de pie, siguiendo el protocolo QST de DFNS [135]. Se evaluaron 12 de los 13 parámetros (no se estudió el WUR).

Se realizaron NCS en nervios motores peroneo y tibial y bilateralmente en nervio sural.

Se definió la polineuropatía siguiendo la definición propuesta del *Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group* como posible, probable y confirmada [193]. En caso de un NCS anómalo o un umbral de detección de temperatura en QST anómalo pero sin síntomas ni signos se clasificó como neuropatía subclínica.

Para evaluar la neuropatía, se utilizaron los instrumentos de evaluación MNSIq (se considera que hay neuropatía si $\geq 4/13$ respuestas anormales), TCSS y la versión clínica y la versión reducida del *Total Neuropathy Score* (TNSc y TNSr) para valorar la severidad de la neuropatía.

El dolor neuropático se clasificó como posible, probable o definitivo según el sistema de graduación del NeuPSIG [45].

CCM en ambos ojos, con el microscopio confocal Heidelberg Retina Tomograph III [297].

No se realizó biopsia cutánea.

Autor, año, país de estudio

Bennesgaard y cols. [163], 2020, Dinamarca.

Resultados de las pruebas realizadas

CIPN confirmada: 26 (41,3%) pacientes de los 63, de los que 62,8% habían sido tratados con oxaliplatino y 14,3% con docetaxel. De esos 26 pacientes, 6 presentaron neuropatía mixta, 15 (81%) neuropatía de fibras gruesas (diagnosticada por NCS) y 5 (29%) NFP (diagnosticada por reducción de los umbrales de detección de frío y calor en QST); además, un 27% presentaron sensaciones paradójicas de calor que son un signo temprano de NFP. CIPN probable: 15 (23,8%) pacientes; CIPN posible: 6 (9,5%) pacientes; no CIPN: 14 (22,2%) pacientes y CIPN subclínico: 2 pacientes.

Los pacientes con CIPN, en comparación a los que no tenían CIPN, presentaron un aumento en los umbrales de detección de frío, calor, umbral mecánico y umbral de detección de vibración, además de más frecuentes sensaciones paradójicas de calor (en 27% de pacientes), mientras que sólo en unos pocos pacientes se encontró un incremento de función. Esto fue concordante con los tests sensoriales a pie de cama: ningún paciente presentó hiperalgesia al pinchazo ni alodinia mecánica, ni alodinia al frío ni calor en pies, piernas, brazos ni manos.

El test de vibración presentó una Se del 72,7% (IC 95%: 49,8%-89,3%), Sp del 95,0% (IC 95%: 83,1%-99,4%), VPP del 88,9% (IC 95%: 65,3%-98,6%) y VPN del 86,4% (IC 95%: 72,6%-94,8%) para identificar neuropatía de fibra gruesa.

Se encontró un grado de acuerdo pobre entre los umbrales anormales de detección de temperatura y de dolor mecánico.

Los resultados de la CCM no presentaron diferencias significativas entre los 4 grupos de polineuropatías, ni entre los que tenían NFP y los que no tenían NFP y los valores estaban dentro del rango de la normalidad. Tampoco se encontraron diferencias entre los pacientes tratados con docitaxel y los tratados con oxaliplatino. No se encontró correlación entre ninguno de los parámetros de la CCM y los umbrales de detección de frío ni calor.

Dolor neuropático: se detectó en 11 de 26 pacientes (42,3%) con CIPN confirmada, en 8 de 15 (53,3%) pacientes con CIPN probable; entre los tratados con oxaliplatino, en 8 de 22 (36%) con CIPN confirmada y en 3 de 6 (50%) con CIPN probable. La intensidad media del dolor fue leve a moderada y en la mayoría, el dolor interfería sólo de manera leve en su vida diaria. Sin embargo, el 25% de pacientes con dolor neuropático probable y el 18% de pacientes con dolor neuropático confirmado informaron de que el dolor interfería de forma moderada en su vida diaria. Además, los que tenían neuropatía dolorosa confirmada presentaron un score QoL significativamente inferior ($p=0,002$) y más fatiga ($p=0,005$). No hubo diferencias según el fármaco recibido.

No hubo diferencias en el perfil QST entre pacientes con y sin dolor, excepto que en el grupo de pacientes con CIPN confirmada y dolor presentó más sensaciones paradójicas de calor que los pacientes con neuropatía sin dolor.

Los pacientes presentaron una neuropatía leve a moderada, con scores bajos en MNSIq, TCSS, TNSc y TNSr, y no se encontraron diferencias según el fármaco recibido ($p=0,06$). En pacientes con CIPN confirmada, la mediana del score TCSS fue 6, la del TNSc de 6 y la del TNSr de 4,5.

Observaciones

Se confirmó un mayor porcentaje de pacientes afectados de CIPN entre los tratados con oxaliplatino que en los tratados con docitaxel.

Un 20-25% de pacientes refirió dolor que interfería de forma moderada en su calidad de vida. Los pacientes con CIPN confirmada y dolor también sentían más fatiga y peor calidad de vida que los que tenían CIPN sin dolor.

La exploración clínica y los QST demostraron una neuropatía con pérdida sensorial.

La puntuación en los cuestionarios fue mayor en los casos de neuropatía de mayor grado. MNSIq y TCSS sólo presentaron scores compatibles con neuropatía en la mitad de los pacientes con CIPN confirmada.

La inclusión del estudio del nervio sural dorsal permitía diagnosticar más pacientes con CIPN confirmada que el NCS estándar.

La CCM no resultó útil para el diagnóstico de CIPN.

<p>Autor, año, país de estudio Zhi y cols. [164], 2021, EEUU.</p>
<p>Objetivo Comparar las características somatosensoriales de pacientes con cáncer con y sin CIPN moderada a grave, y estudiar si existe correlación entre los resultados de QST y los PROs.</p>
<p>Tipo de estudio Análisis transversal de los datos de dos ensayos clínicos realizados en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center.</p>
<p>Población Adultos supervivientes de cáncer (tumores sólidos) que completaron QT neurotóxica (taxanos o derivados del platino) al menos tres meses antes de la inclusión en el estudio. Se define CIPN persistente moderada-grave si el paciente presenta adormecimiento, cosquilleo o dolor con una puntuación mayor a 4 en una NRS. Se incluyeron 126 pacientes que cumplimentaron los cuestionarios PRO y se sometieron a QST, de los que 116 presentaban CIPN y 10 no tenían CIPN (grupo control).</p>
<p>Características de las pruebas realizadas - Cuestionarios de 3 ítems que cuantifican los 3 síntomas (adormecimiento, cosquilleo o dolor) más molestos para el paciente, en una escala NRS de 11 puntos. También el cuestionario NPS, de 10 ítems, y el <i>Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity subscale</i> (FACT/GOG-Ntx) de 11 ítems relacionados con la neurotoxicidad. - QST: para medir umbral al tacto (con los filamentos de von Frey), umbral vibratorio, umbrales de temperatura (con TSA-II) tanto de frío, calor, dolor al calor y al frío.</p>
<p>Resultados de las pruebas realizadas En comparación a los pacientes sin CIPN, los que tiene CIPN presentaron mayores umbrales de percepción al tacto y vibración. También se observó un mayor número de cambios en los umbrales de vibración en comparación al de tacto. Además presentan una disminución del umbral de detección de frío pequeña pero significativa, sin diferencias en los umbrales de calor ni de dolor al frío ni al calor, que los autores explican por la falta de Se del QST para detectar daño en las fibras pequeñas. Los pacientes con más síntomas por CIPN sin dolor tienen mayor afectación de la percepción táctil y vibratoria en QST (umbrales más altos) mientras que los pacientes con dolor asociado a CIPN tienen mayor alteración en percepción mecánica y térmica. Tanto los umbrales al tacto como a la vibración presentaron una correlación negativa con el FACT/GOG-Ntx en ambas manos y pies, mientras que presentaron una correlación positiva con NRS y NPS en ambas manos y pies en todos los pacientes, con y sin CIPN. Umbral de detección de frío presentó una correlación positiva con el FACT/GOG-Ntx y negativa con NRS y NPS. El umbral de detección de calor presentó una correlación negativa con el FACT/GOG-Ntx y positiva con NRS y NPS. No se encontraron diferencias en los PROs entre pacientes que habían recibido diferentes tipos de QT; tampoco para los umbrales de tacto ni temperatura. El umbral de vibración en dedos fue significativamente mayor en el grupo tratado sólo con derivados del platino en comparación a los tratados con ambos platinos y taxanos o sólo con taxanos.</p>
<p>Observaciones Tanto QST como PROs se deberían utilizar para evaluar la severidad de la CIPN y la respuesta al tratamiento. QST puede ayudar a detectar CIPN subclínico pues sólo el 10% de pacientes sin síntomas CIPN en los PROs tenían percepción táctil normal y más de la mitad tenían pérdida leve a moderada de la percepción táctil. Reconocen como limitaciones del estudio el pequeño tamaño muestral, que son poblaciones seleccionadas para determinados ensayos clínicos, con CIPN moderada a severa, un grupo control mucho menor que el de pacientes enfermos</p>

Autor, año, país de estudio

Biegstraaten y cols. [165], 2011, Países Bajos.

Objetivo

Estudiar la presencia de NFP en pacientes con enfermedad de Fabry y su relación con la edad, con el grado de severidad de la enfermedad y con la intensidad del dolor.

Tipo de estudio

Estudio prospectivo de una cohorte de pacientes con enfermedad de Fabry, en el centro de referencia para esta enfermedad.

Población

70 pacientes que acudieron a consultas externas o que fueron contactados por teléfono entre marzo y junio de 2007, de los que 48 (69%) fueron incluidos. De estos 48, 15 eran hombres y 33 mujeres, de edad ≥ 12 años.

Características de las pruebas realizadas

La severidad de la enfermedad se midió mediante el (MSSI) y estudio de la función renal. Se considera afectación leve si MSSI < 20 , moderada si está entre 20-40 y grave si > 40 . Un aclaramiento renal > 90 ml/min se consideró normal.

La intensidad del dolor actual, el dolor más severo y dolor medio en las últimas 4 semanas se evalúan mediante una VAS de 11 puntos (0=no dolor a 10=peor dolor posible). Se expresan como mediana y rango del score.

El QST se aplicó según el protocolo de la NFNS [65, 135]. Todos los tests fueron aplicados en el dorso del pie derecho y dorso de mano izquierda. Los tests de temperatura se realizaron con el TSA 2001-II (Medoc, Israel) con un termodo de 3x3 cm de área de contacto. El VDT se midió con un diapasón de 64 Hz y el MDT con filamentos de von Frey. Los 11 parámetros estudiados mediante QST se expresaron como media \pm SD (rango) y se compararon con los valores normativos.

No utilizaron un test de referencia como biopsia o CCM.

Resultados de las pruebas realizadas

- MSSI medio en hombres fue de 20-40, indicando afectación moderada mientras que en mujeres el MSSI fue < 20 indicando afectación leve.

- Dolor mediano: 1 (rango, 0-7); mediana dolor más severo en las últimas 4 semanas: 3 (rango, 0-9); mediana del dolor medio en las últimas 4 semanas: 2 (rango, 0-9). No encontraron diferencias en el dolor entre hombres y mujeres. El 35% de pacientes (17 de 48) refirió no haber presentado dolor en las últimas 4 semanas.

- QST: en los hombres, CDT y TSL fueron anómalos en miembros superiores e inferiores. El WDT presentó un valor superior al normal, aunque no alcanzó el rango patológico. Se detectaron PHS en miembros superiores en 4/15 hombres y en miembros inferiores en 5/15 hombres. Los demás valores medios de Z-score se encontraban dentro del rango de la normalidad. En las mujeres, todos los resultados QST se encontraron en rango normal, a excepción de la presencia de PHS en miembros superiores en 1/33 y en miembros inferiores, en 10/33. Ni en hombres ni mujeres se detectó DMA.

- No se encontraron asociaciones significativas entre las tres variables edad, severidad de la enfermedad y del dolor. En hombres, la relación entre la función renal y la severidad del dolor casi alcanzó significación estadística: aquellos con menor función renal informaron de menor dolor severo en las últimas 4 semanas ($p=0,06$).

- En hombres se encontró asociación entre edad y severidad de la enfermedad Fabry y mayor hipofunción de fibras nerviosas pequeñas en miembros superiores.

- En mujeres se encontró asociación entre edad y severidad de la enfermedad Fabry y afectación leve de fibras nerviosas pequeñas en miembros inferiores.

- No se encontró relación lineal entre severidad de NFP y severidad del dolor. Incluso se observó que la función de las fibras nerviosas no difería entre pacientes con y sin dolor.

- El dolor fue más frecuente en hombres jóvenes, aunque la presencia de dolor podía estar infraestimada en algunos pacientes que estaban recibiendo tratamiento con carbamazepina.

- No se encontraron diferencias en la severidad del dolor entre los pacientes que recibían o no ERT (que ha demostrado reducir el dolor en algunos pacientes con enfermedad de Fabry).

- Los hombres en ERT mostraron menor umbral de detección térmica en miembros inferiores que los que no recibían ERT.

- No se encontró afectación de fibras nerviosas gruesas (representadas por MDT y VDT).

Observaciones

El hecho de haber encontrado alteración en el CDT y no en el WDT podría indicar que sí se produce afectación de fibras A δ o que, al menos, la afectación de estas fibras es superior a la de fibras C. Este mismo hallazgo había sido descrito en otros estudios en pacientes con Fabry [251]. Por el contrario, la presencia de NFP por otras etiologías como diabetes, amiloidosis o lupus se asocia a afectación de ambos tipos de fibras pequeñas.

<p>Autor, año, país de estudio Üçeyler y cols. [166], 2013. Würzburg, Alemania.</p>
<p>Objetivo Estudiar la relación entre PREP y la disfunción de fibras pequeñas Aδ en pacientes con enfermedad de Fabry (EF). Se estudia la correlación con la exploración clínica, los QST y la IENFD.</p>
<p>Tipo de estudio Prospectivo, de una muestra consecutiva de pacientes que acuden entre 2009 y 2011 al centro terciario de referencia en Alemania para confirmación de diagnóstico e inicio de tratamiento de la enfermedad.</p>
<p>Población 76 pacientes (31 hombres y 45 mujeres; edad media, 43 años; rango, 16-73) con enfermedad de Fabry confirmada por medición de actividad de la enzima α-galactosidasa A (α-GAL) en leucocitos. 34 de estos pacientes estaban con ERT. Tiempo medio de tratamiento de 4,7 años (rango de 0,1-9,3 años).</p>
<p>Características de las pruebas realizadas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Examen neurológico con cuestionarios NPSI (estudia la intensidad del dolor), el GCPS y el HAD para valorar depresión. - QST con dispositivo calibrado Somedic. En dorso del pie izquierdo. - PREP en ambos lados en cara, manos y pies, utilizando electrodos concéntricos planares superficiales (Inomed Medizintechnik GmbH, Lübeck, Alemania). - Biopsia cutánea: se tomaron muestras de 5 mm de pierna (10 cm por encima del maleolo lateral) y en la espalda, que se tiñeron con el PGP 9.5. La IENFD se cuantificó de forma ciega. Se realizó al 60% (20/31) de hombres y al 65% (27/45) de mujeres.
<p>Resultados de las pruebas realizadas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se consideró que 16 pacientes tenían diagnóstico definitivo de NFP, 35 diagnóstico probable y 25, posible. - NPSI no mostró diferencias entre grupos. GCPS mostró mayor intensidad de dolor y mayor discapacidad debida al dolor en los pacientes con Fabry, tanto hombres como mujeres, en comparación a los controles. HAD mostró mayores puntuaciones en hombres y mujeres con la enfermedad que los controles. - QST: aumento de los CDT y WDT en hombres enfermos en comparación a los controles. No hubo diferencias entre mujeres enfermas y controles. En hombres con Fabry se observaron mayores umbrales de percepción de temperatura y del VDT en comparación a las mujeres enfermas. Los hombres no presentaron PHS; un 20% de enfermas sí presentó PHS. Los hombres enfermos y función renal dañada (GFR<60 ml/min/1.73 m²) presentaron una mayor afectación en la percepción de la temperatura. - PREP: no se encontraron diferencias en los parámetros entre enfermos y controles. Sí la PPA fue menor en los hombres con Fabry en comparación a los controles en cara, manos y pies, y también fue menor en comparación a las mujeres enfermas. - Biopsia: Se detectó menor IENFD en los hombres con Fabry frente a los controles y especialmente en aquellos con peor función renal. También las mujeres con Fabry y pérdida de función renal presentaron reducción de la IENFD en la biopsia de pierna en comparación a los controles (no hubo diferencias en la IENFD de biopsia de espalda). <p>En los pacientes con enfermedad de Fabry, se encontró correlación positiva entre PREP PPA en pie y los umbrales de percepción de temperatura en pie. En los enfermos, se encontró correlación positiva con CDT y WDT, mientras que en las mujeres enfermas, sólo con CDT. No se encontró correlación entre TSL y VDT y PREP PPA ni en hombres ni mujeres. Tampoco la IENFD de biopsia de pierna se correlacionó con los parámetros de PREP en pie.</p>
<p>Observaciones El estudio de conducción de fibras pequeñas Aδ se puede realizar de forma fácil mediante los PREP. Los hombres con enfermedad de Fabry avanzada son los que presentan una mayor alteración en estas fibras pequeñas y muestran una reducción en la amplitud de los potenciales evocados.</p>

Autor, año, país de estudio

Galosi y cols. [167], 2023. Roma, Italia.

Objetivo

Estudiar si las pruebas funcionales y morfométricas que evalúan el daño de las fibras pequeñas reflejan de manera confiable el dolor neuropático y los síntomas autonómicos en pacientes con polineuropatía por amiloidosis hereditaria por transtiretina de inicio tardío (ATTRv-PN).

Tipo de estudio

Prospectivo, de pacientes consecutivos, reclutados entre septiembre de 2018 y mayo de 2022 con un diagnóstico genéticamente confirmado de ATTRv-PN. Estudio unicéntrico (Unidad de neuropatía periférica, Universidad de La Sapienza, Roma).

Se excluyen pacientes con patología del SNC y/o trastornos cognitivos o psiquiátricos.

Población

30 pacientes mayores de 18 años con ATTRv-PN de inicio tardío (18 hombres, 12 mujeres; edad media de 63,7 años. Resultados del análisis genético: 16 pacientes (53%) con mutación TTR Val30Met, 9 pacientes (30%) Phe64Leu y resto de pacientes Glu89Gln, Arg34Thr, mutaciones Ala120Ser y Ala109Ser.

De los 30 pacientes, el 47% (n=14), presenta anomalías en la biopsia de piel y el NCS, compatibles con una neuropatía de fibra mixta con afectación de fibras gruesas y finas, mientras que al 50% (n=15) se le detecta anomalías en la biopsia de piel compatibles con SFN puro.

Grupo control de 25 sujetos sanos (16 hombres, 9 mujeres; edad media de 58,2 años).

Características de las pruebas realizadas

- Examen clínico: Información clínica, examen neurológico centrado en signos sensoriales (el tacto mediante un trozo de algodón, la vibración con un diapason (128 Hz) y la sensación de pinchazo con un palillo de madera) para valorar síntomas y signos negativos (hipoestesia táctil, vibratoria, al pinchazo y térmica) y positivos (dolor espontáneo, alodinia e hiperalgesia al pinchazo). Evaluación de la fuerza muscular.

- Cuestionarios: Escala de discapacidad por polineuropatía (PND) en la evaluación de la gravedad de la ATTRv-PN, DN4 para el diagnóstico de dolor neuropático, NPSI en la medición de los síntomas de dolor neuropático y COMPASS-31 (Composite Autonomic Symptom Score-31) para la evaluación de síntomas autonómicos.

- NCS a través de electrodos de registro de superficie con colocación estándar. Incluyó el potencial de acción del nervio sensorial y la velocidad de conducción registrada de los nervios sural, cubital y superficie radial, y la amplitud de potencial de acción motor compuesto y la velocidad de conducción en los nervios peroneo, tibial y cubital. Registro según recomendaciones de la *International Federation of Clinical Neurophysiology* [298]. Comparación de datos con rangos normativos ajustados por edad.

- QST: Realizado por personal capacitado según protocolo estandarizado de la German Research Network on Neuropathic Pain [135, 202]. Examen al dorso del pie derecho como "sitio de prueba". Se realiza una demostración de diferentes procedimientos QST en área del nervio radial de la mano izquierda. Uso de algoritmo determinista para categorizar a los pacientes según perfiles sensoriales QST específicos o patrones de síntomas y signos sensoriales positivos y negativos, cuya agrupación sugiere mecanismos fisiopatológicos peculiares que subyacen al dolor. Uso de algoritmo determinista para clasificar a los pacientes en función de los perfiles sensoriales QST específicos (pérdida sensorial, hiperalgesia térmica o hiperalgesia mecánica).

- Sudoscan: Medición de la ESC en pies. Los pacientes permanecen de pie durante 3 minutos con las plantas de los pies en contacto con los electrodos. ESC (microSiemens, μ S) se calcula como el cociente entre la corriente medida y el voltaje aplicado. Se consideran valores ESC normales en pies si $>70 \mu$ S, valores límites si están entre 53 y 70μ S y anormales si $<53 \mu$ S.

- Biopsia de piel: En la pierna distal, 10 cm por encima del maléolo lateral, utilizando un punch circular desechable de 3 mm después de anestesia local con lidocaína, bajo condiciones estériles y sin necesidad de sutura. IENFD se calculó según recomendaciones de la *European Federation of Neurological Societies and Peripheral Nerve Society* [116]. La longitud lineal epidérmica se midió a través de Image-J para obtener una densidad lineal. Se utilizaron valores normativos de datos reconocidos internacionalmente.

La densidad de fibras nerviosas del músculo piloerector se evaluó para cada paciente/sujeto sano en todos los músculos piloerectores disponibles en las secciones. Se incluyeron sólo sujetos con al menos 3 de estos músculos piloerectores evaluables distintos. La densidad de fibras nerviosas de cada músculo piloerector se calculó como la relación entre el número de fibras nerviosas que cruzan la línea en foco y el ancho de la línea (fibras nerviosas/mm).

La densidad de las fibras nerviosas de las glándulas sudoríparas se evaluó de forma semicuantitativa para cada paciente/sujeto sano en todas las glándulas sudoríparas disponibles en las secciones. Se hizo una foto a nivel del diámetro máximo de cada glándula enfocándose en todas las fibras posibles. Se puntuaron las imágenes en una escala de 0 a 4 (0=fibras nerviosas no identificables, 1=densidad de fibras nerviosas muy reducida, 2=densidad reducida, 3=densidad ligeramente reducida y 4=densidad normal).

Diagnóstico de polineuropatía de fibras pequeñas pura (SFN pura) basado en síntomas y signos clínicos de distribución distal (hipoestesia o hiperalgesia térmica en pinchazo), NCS normal e IENFD anormal en la pantorrilla.

Autor, año, país de estudio

Galosi y cols. [167], 2023. Roma, Italia.

Resultados de las pruebas realizadas

En cuanto a la gravedad de la enfermedad, 70% de los pacientes se clasificaron como PND1, el 20% como PND2 y el 10% como PND3.

Pruebas relacionadas con el dolor neuropático y fibras pequeñas

18 pacientes (60%) padecen dolor neuropático de distribución distal con una puntuación media NPSI de 21,83 (DE 9,74). La parestesia tipo pinchazo fue el tipo de dolor informado con más frecuencia (53%), seguido del dolor quemante y paroxístico (37%), dolor opresivo (30%), dolor por presión (17%) y DMA (17%). Los pacientes con dolor neuropático son mayores que los pacientes sin dolor neuropático ($p=0,021$). Los datos NPSI correlacionan positivamente con la edad ($r=0,498$, $p=0,005$) y la estadificación del PND ($r=0,600$; $p<0,0001$).

Los resultados CDT y/o WDT fueron: anormales en 15 pacientes (50%), más elevados en pacientes con dolor neuropático que en aquellos sin dolor neuropático (CDT: $p=0,07$; WDT: $p=0,032$) y correlacionaron con la puntuación NPSI (CDT: $r=-0,584$, $p=0,01$; WDT: $r=0,589$, $p=0,001$). En pacientes con dolor neuropático, se muestra una relación lineal entre la puntuación NPSI y CDT y WDT (CDT: $p=0,0293$; $r^2=0,263$; y WDT: $p=0,0340$; $r^2=0,251$)

El perfil sensorial QST más frecuente fue la pérdida sensorial (43%, $n=13$), seguido de la hiperalgesia mecánica (33%, $n=10$) e hiperalgesia térmica (23%, $n=7$). El dolor neuropático correlacionó con el perfil de pérdida sensorial ($r=0,548$; $p=0,002$).

IENFD fue menor en pacientes con ATTRv-PN que en sujetos sanos ($p<0,0001$), aunque no difirió significativamente entre pacientes con y sin dolor neuropático, y no correlacionó con la puntuación NPSI.

Síntomas autonómicos y pruebas relacionadas con fibras pequeñas

Todos los pacientes se quejaron al menos de un síntoma autonómico: sequedad de boca (50%), intolerancia ortostática (50%) y estreñimiento (37%). La puntuación COMPASS-31 correlacionó con la duración de la enfermedad ($r=0,434$; $p=0,019$) y la estadificación PDN ($r=0,514$, $p=0,004$). FESC fue anormal en 17 pacientes (57%) y correlacionó con la puntuación COMPASS-31 ($p=0,009$; $r^2=-0,520$). La puntuación COMPASS-31 está relacionada linealmente con la FECS ($p=0,0234$; $r^2=0,2125$).

Observaciones

El 50% de los pacientes presentaba daño de fibras pequeñas en forma de neuropatía de fibras finas, el 47% en fibras mixtas con afectación de fibras finas y gruesas. Todos los pacientes se quejaron de al menos un síntoma autonómico. El 60% tenían dolor neuropático.

Los pacientes con ATTRv-PN de desarrollo tardío presentaron QST y Sudoscan fuertemente relacionados con dolor neuropático y síntomas autonómicos evaluados por NPSI y COMPASS-31, por lo que los autores consideran ambas pruebas funcionales reflejan de manera confiable estos síntomas relacionados con el daño de fibras pequeñas. Sin embargo, no se relacionaron con la cuantificación de la IENFD, del músculo piloerector y de las glándulas sudoríparas.

Aunque los pacientes con ATTRv-PN presentan PMNFD y SGNFD significativamente inferiores que los controles, no se observó correlación entre estos dos parámetros y los síntomas autonómicos lo que sugiere que los síntomas autonómicos no reflejan pérdida de fibra pequeña como se evalúa en la biopsia de piel.

Los pacientes con NPF se asociaban a un tiempo más corto de duración de la enfermedad por lo que es posible que la afectación de fibra pequeña sea una manifestación temprana de la ATTRv-PN. El dolor neuropático y los síntomas autonómicos se relacionan con un daño axonal más severo.

Autor, año, país de estudio

Devigili y cols. [168], 2017, Udine, Italia.

Objetivo

Estudiar la fisiopatología del dolor en una cohorte de pacientes con enfermedad de Gaucher y valorar si se trata de dolor neuropático.

Tipo de estudio

Estudio transversal de una cohorte de pacientes GD1 estudiados entre el 1 de abril de 2016 y el 31 de diciembre de 2016 en un único centro hospitalario.

Población

Cohorte de 25 pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 (GD1): 13 mujeres y 12 hombres, con rango de edades de 18 a 63 años, de los que 22 habían recibido ERT durante un periodo de 10 a más de 20 años, mientras que 3 pacientes acababan de ser diagnosticados y no habían recibido ningún tratamiento. El dolor se clasificó como óseo o neurológico.

Características de las pruebas realizadas

Evaluación neurológica, siguiendo la guía de la NFNS. Se midió la intensidad del dolor espontáneo continuo o repentino, alodinia mecánica estática (a la presión), DMA (al cepillo), alodinia térmica e hiperalgesia con la escala NRS de 11 puntos. La intensidad y calidad del dolor se estudiaron mediante los cuestionarios DN4 y NPSI. Se registró la presencia o no de dolor, la distribución longituditudinal-dependiente o no de la pérdida sensorial y del dolor.

NCS

QST se realizó en dorso del pie con el dispositivo MedocTM Thermal Sensory Analyser, TSA-2001. Se utilizó una sonda de 30x30 mm. Se aplicó el MLI. Se estudiaron los umbrales térmicos de frío y calor, y los umbrales de dolor al frío y calor. Se registraron las sensaciones anormales que incluyen sensación de calor paradójico (PHS), *errata sensation*, alodinia térmica o hiperalgesia.

El MDT se midió con un set de filamentos de von Frey estandarizados (MLI; con 5 mediciones en los mismos sitios que las mediciones de los umbrales térmicos). El VDT se estudió con un diapason calibrado de 64 Hz. El PPT con un dispositivo de presión (FDN200, Wagner Instruments, USA) aplicando 3 series de estímulos de intensidad ascendente, con un incremento de 50 kPa/s.

A los valores resultados del QST se les aplicó una transformación Z para obtener un Z-score. Se consideraron patológicos los valores superiores a $\pm 2,5$.

Biopsia cutánea de 3 mm en zona distal de pierna y proximal de muslo, siguiendo el protocolo de Lauria y cols. [119]. Dos profesionales, con cegamiento a otros resultados, determinaron la IENFD en 3 secciones centrales no-consecutivas con microscopio de campo de brillo y se compararon con valores normativos ajustados por sexo y edad. Se consideraron patológicos los valores por debajo del percentil 5 de los datos normativos.

Resultados de las pruebas realizadas

QST se realizó a 17 pacientes. Todos presentaron aumento del CDT con sensación de quemazón o pinchazos en vez de frío (*errata sensation*) y también los 17 presentaron un MDT patológico; el WDT resultó patológico en 9 pacientes; 14 pacientes tuvieron PHS patológicas y 6 pacientes presentaron un PPT patológico (hiperalgesia dolorosa a la presión).

A la **exploración neurológica**, 13 pacientes presentaron dolor de origen neuropático (NRS>4/10) con distribución parcheada proximal; 6 presentaron dolor paroxístico severo; hipoestesia al pinchazo en miembro inferior, de distribución parcheada en 9 pacientes y en 2 pacientes de ellos también con afectación de manos, y 17, hipoestesia térmica. Ninguno presentó DMA ni alodinia estática.

En los 13 pacientes con dolor crónico, DN4 presentó un score $\geq 4/10$.

Los resultados del NPSI fueron los siguientes: en 11 pacientes se describió dolor al frío espontáneo (Q1) con un NRS>4 (NRS medio: $6,1 \pm 1,6$), en otros 11 pacientes se describió dolor evocado por frío (Q10) con un NRS>4 (NRS medio: $7,2 \pm 1,1$), 6 pacientes presentaron dolor espontáneo a los pinchazos (Q11) con un NRS medio de $5,5 \pm 1,6$ y otros 6 pacientes, parestesias (Q12) con un NRS medio $5,6 \pm 1,2$.

En 7 pacientes se informó de patrón longituditudinal-dependiente mientras que 12 pacientes presentaron un patrón no-longitudinal-dependiente.

Los NCS fueron normales en 22 pacientes.

La **biopsia** se realizó en 21 pacientes, siendo patológica en 19 (IENFD menor al percentil 5).

Trece pacientes fueron sometidos tanto a QST como biopsia. Los 13 presentaron QST patológico; de ellos, 7 presentaron QST patológico y biopsia patológica tanto en pierna distal como en muslo proximal, mientras que los otros 6 pacientes con QST patológico presentaron biopsia en muslo proximal también patológica pero biopsia en pierna distal normal.

En 9 pacientes se informó de denervación cutánea sólo proximal. Se encontró una correlación inversa significativa entre la IENFD y el CDT tanto a nivel distal como proximal (coef. Pearson=0,7 en pierna distal y 0,77 en muslo proximal). No se encontró correlación entre dolor y IENFD ni con el genotipo GBA.

Autor, año, país de estudio

Devigili y cols. [168], 2017, Udine, Italia.

Observaciones

Los resultados de este estudio sugieren que la NFP es una característica constitutiva en la enfermedad de Gaucher. Habitualmente, el dolor en estos pacientes se relacionaba con la afectación ósea, generalmente, pero pocos estudios valoraban la posibilidad de que fuera debido a neuropatía periférica. En este estudio se observa una menor IENFD en 19 de 21 pacientes, tanto en pacientes con y sin dolor, pero también en los 3 pacientes que no habían recibido tratamiento, lo que excluía relación al ERT. Es interesante la alta prevalencia de patrón no-longitud dependiente, lo que sugiere la afectación primaria de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal.

El patrón más frecuente fue de afectación térmica e hipoestesia en miembros inferiores con mayor afectación de la percepción de frío, siendo un patrón similar al observado en pacientes con enfermedad de Fabry.

El dolor puede considerarse como una complicación a largo plazo de la enfermedad por daño en el SNP. Por eso es importante diferenciar entre dolor óseo y neurológico en estos pacientes para establecer el tratamiento adecuado y evitar una escalada de dosis del ERT inefectiva y que conlleva, además, un incremento de costes.

Autor, año, país de estudio

Lim y cols. [169], 2012. Seúl, Corea del Sur.

Objetiv

Estudiar la asociación entre el SPI idiopático y las anomalías de fibras pequeñas somáticas y autonómicas.

Tipo de estudio

Estudio prospectivo unicéntrico. Incluyeron, de forma consecutiva, pacientes con SPI idiopático evaluados entre julio de 2007 y septiembre de 2010 en clínicas de neurología de Seúl.

Población

56 pacientes con SPI idiopático, sin tratamiento previo, que visitaron el centro entre julio de 2007 y septiembre de 2010. Todos los pacientes cumplieron los criterios diagnósticos establecidos por el *International Restless Legs Syndrome Study Group* (IRLSSG): (i) impulso de mover las piernas, generalmente acompañado o causado por sensaciones incómodas y desagradables en las piernas; (ii) sensaciones desagradables que comienzan o empeoran durante el descanso o la inactividad; (iii) sensaciones desagradables que se alivian parcial o totalmente por el movimiento; y (iv) empeoramiento de la síntomas por la tarde o noche en comparación con el día, o síntomas que ocurren sólo por la tarde o por la noche. La evaluación de la gravedad del SPI se calificó mediante la escala IRLS (rango, 0-40).

Se excluyeron pacientes con lesión de la médula espinal o de las raíces nerviosas, alcoholismo, diabetes, uremia, anemia por deficiencia de hierro, deficiencia de vitamina B12, otras causas de SPI secundario, así como a pacientes que tomaban fármacos que pudieran causar o agravar el SPI. No se incluyen pacientes en tratamiento con antieméticos, determinados antiepilépticos, antidepresivos, medicamentos para el resfriado y para alergias que contengan antihistamínicos; ni con medicamentos antipsicóticos y dopaminérgicos.

24 hombres y 32 mujeres. Edad media \pm desviación estándar [DE], $56,1 \pm 10,5$ años; rango, 31-76 años. Edad media al inicio de los síntomas fue de $45,9 \pm 12,9$ años y la duración media de la enfermedad fue $10,5 \pm 10,6$ años. Hallazgos normales en el examen neurológico, NCS y muestras de sangre recolectadas de los pacientes, según la definición de SPI idiopático.

36 controles sanos de la misma edad y sexo (13 hombres y 23 mujeres), con una edad media de $54,8 \pm 10,8$ años (rango, 31-75 años).

Autor, año, país de estudio

Lim y cols. [169], 2012. Seúl, Corea del Sur.

Características de las pruebas realizadas

Exploración, análisis de sangre y evaluación de la función de las fibras pequeñas somáticas y autonómicas mediante QST y QSART.

A los controles sanos se les realiza examen físico y análisis de sangre de laboratorio y posteriormente confirmados como libres de problemas médico.

NCS de los pacientes con el dispositivo Nicolet Viking (Nicolet Biomedical, Madison, WI, EE. UU.) o un sistema Neuroscreen plus (Jaeger-Toennies, Hoechberg, Alemania). Los NCS motores se realizaron de forma bilateral en segmentos proximal y distal de nervios mediano, cubital, peroneo y tibial. Se evaluó la conducción nerviosa sensorial en nervios sensoriales mediano, cubital, sural y peroneo superficial, también de forma bilateral. Se compararon las mediciones NCS de estos pacientes con valores normativos del laboratorio.

QST. Se estudió la percepción térmica cutánea en pacientes y controles con el dispositivo sensorial asistido por computadora (CASE IV; WR Medical Electronics, Stillwater, MN, EE. UU.). Se midieron los WDT y CDT con un termodo de 9,0 cm² en el dorso de la mano y pie, de forma unilateral. La temperatura inicial de la sonda fue de 30°C para estímulos de enfriamiento y de 34°C para pulsos de calentamiento. Según el período 4, 2, 1 del algoritmo, cada miembro fue sometido a 25 niveles de estimulación térmica estandarizados, incluidos 20 estímulos y 5 estímulos nulos. Los umbrales se expresaron en unidades de diferencia apenas perceptibles.

QSART. Se estudió la función sudomotora simpática posganglionar con el sistema de medición cuantitativa del sudor (Q-sweat; WR Electrónica Médica) en el antebrazo medial (75% de la distancia desde el epicóndilo cubital hasta el hueso pisiforme), pierna proximal (cara lateral, 5 cm distal a la cabeza del peroné), pierna distal medial (5 cm proximal al maléolo medial) y pie proximal (sobre el músculo extensor corto de los dedos). Para calcular el volumen total de sudor, se realizó la suma de la producción de sudor en los 4 sitios. Las proporciones de la producción de sudor de proximal a distal desde el antebrazo y el pie se calcularon para determinar si había una disminución dependiente de la longitud en la actividad sudomotora.

Resultados de las pruebas realizadas

Comparación entre pacientes y controles. Las medias del WDT fueron significativamente más altos en manos ($p=0,017$) y en pies ($p=0,008$) en pacientes con SPI que en los controles. El CDT fue más alto en los pies de pacientes con SPI que los controles ($p<0,001$) mientras que el CDT en manos no difirió significativamente ($p=0,161$). Los pacientes presentaron una tendencia a menor producción de sudor longitud-dependiente en comparación a los controles, aunque no fue significativa ($p=0,095$).

Relación entre gravedad del SPI y función de las fibras nerviosas pequeñas.

Los datos de IRLS disponibles para 32 de los 56 (57,1%) pacientes muestran que no hubo correlaciones significativas de las puntuaciones IRLS con WDT de manos ($r=-0,74$, $p=0,693$) ni pies ($r=0,132$, $p=0,479$) ni con el CDT de manos ($r=-0,038$, $p=0,837$) ni pies ($r=0,138$, $p=0,453$).

Tampoco se encontró correlación entre la severidad de la enfermedad y cantidad total de sudor ($r=-0,278$, $p=0,129$) ni con las cantidades proximal o distal ($r=0,070$, $p=0,709$).

Observaciones

El estudio sugiere que la percepción sensorial anormal en el SPI idiopático no está asociada directamente con anomalías de las fibras pequeñas. Los umbrales de detección de temperatura fueron significativamente más altos en pacientes con SPI, mientras que su función sudomotora simpática posganglionar estaba intacta. La percepción anormal de la temperatura observada en estos pacientes con SPI puede ser resultado de alteraciones en el procesamiento somatosensorial central más que a una neuropatía de las fibras pequeñas.

No se observa una correlación entre las puntuaciones de gravedad del SPI y los resultados del QST y QSART. Los autores apuntan a la posibilidad de que estas pruebas que evalúan la función de las fibras pequeñas no tengan buena capacidad discriminatoria para la gravedad del SPI, porque los síntomas del SPI no son el resultado directo de una alteración periférica de la modulación sensorial.

Autor, año, país de estudio

Bénistan y cols. [170], 2019, Francia.

Objetivo

Presentar una revisión del dolor en todos sus componentes y explorar los aspectos neurofisiológicos del dolor en pacientes con hEDS.

Tipo de estudio

Prospectivo, de pacientes consecutivos, reclutados durante el año 2017. Unicéntrico.

Población

37 pacientes que cumplían los criterios diagnósticos de hEDS de 34 familias diferentes. El 95% son mujeres (36/37). La edad media de los pacientes es 26 ± 10 años (rango: 10-53).

El hEDS se diagnosticó a los 24 ± 10 años de edad. Veintinueve (78%) pacientes tenían antecedentes familiares de hEDS. Todos los pacientes tenían dolor crónico.

El estado de la enfermedad se determinó utilizando los criterios diagnósticos validados en el *French EDS National Reference Center* (Raymond Poincaré Hospital, Garches). El criterio de inclusión fue un diagnóstico de hEDS según los nuevos criterios de EDS de 2017 [299].

Características de las pruebas realizadas

- Examen clínico y evaluación del dolor en la vida diaria mediante el BPI, escala NRS de 0 a 10 para el dolor medio y máximo en las 24 h previas, QDSA (la versión francesa validada del McGill Pain Questionnaire), escala VAS (para evaluar la intensidad de la fatiga), DN4 validado para valorar dolor neuropático en la articulación más dolorosa, NPSI (para los pacientes con neuropatía) y escala HAD de ansiedad (HAD-A) y depresión (HAD-D).

- QST. Las pruebas se realizaron en el área de la articulación descrita por el paciente como la más dolorosa. Como área control se utilizó la articulación contralateral. La alodinia inducida por pincel se evaluó con un pincel (Somedic AB, Estocolmo, Suecia) y la intensidad se evaluó en una escala VAS de 100 mm. Las sensaciones térmicas y el dolor se evaluaron con un termotest Somedic (Somedic AB, Estocolmo, Suecia) mediante el método de Marstock según el MLJ. La temperatura basal del termodo se fijó en 32°C. Las temperaturas máximas y mínimas se establecieron en 50°C para el calor, 10°C para la detección de frío y 4°C para el dolor por frío. Se utilizó una velocidad de cambio de temperatura de 1°C/s. Todos los umbrales se calcularon como el promedio de tres determinaciones sucesivas. Se consideró hipoestesia mecánica, al frío o al calor en caso de aumento del umbral de detección de calor o disminución del umbral de detección del frío de al menos 2 SD en comparación al lado contralateral.

También se evaluó el umbral de percepción vibratoria (VPT) mediante biotensiómetro (Somedic AB, Estocolmo, Suecia), aplicando con una presión uniforme en 3 puntos, de forma bilateral, en trocánter en la cadera, cóndilo femoral en la rodilla y cóndilo del peroné en el tobillo, tomando la media de 3 mediciones en cada punto y considerando asimetría en la propiocepción si se observa una diferencia de 2 SD entre los dos lados. El test de sumación temporal estudió el dolor inducido por la aplicación de un filamento de Von Frey de 180 g (Bioseb, in vivo Research Instruments), tras 10 aplicaciones consecutivas en un área de 1 cm² a una frecuencia de 1 Hz.

Autor, año, país de estudio

Bénistan y cols. [170], 2019, Francia.

Resultados de las pruebas realizadasCaracterísticas del dolor e impacto en la calidad de vida:

Todos los pacientes sufrían de dolor crónico, de $7 \pm 2,1$ años de duración. El 75% describió el dolor general como un aumento gradual. El dolor apareció a los 10 ± 5 años y se volvió crónico a los 20 ± 8 años. El dolor abdominal está presente en el 55% de los casos, los dolores de cabeza en el 63% y la insensibilidad a la anestesia local se informó en el 48% de los casos.

Once (27%) pacientes tenían dolor intenso (intensidad del dolor $\geq 7/10$) y 16 (40%) tenían dolor moderado (intensidad del dolor entre 3 y 7). El peor dolor promedio fue de $8,5 \pm 1,2/10$ y el dolor más bajo fue de $4,7 \pm 2,3/10$. La puntuación QDSA total fue de 20 ± 9 sobre una puntuación total de 60. El dolor se describió como agudo (70%), punzante (70%), suave (65%) o agotador (90%). Los pacientes con dolor generalizado tuvieron una mayor duración del dolor y un mayor impacto en el componente afectivo del dolor. El peor dolor se localizó en el miembro inferior 15/37 (40%), seguido del miembro superior 10/37 (27%) y la columna vertebral 5/37 (13%).

El dolor neuropático estuvo presente en la articulación más dolorosa (67% de los pacientes, 25/37) y fue severo con una puntuación total de NPSI de 43 ± 12 . La intensidad media de los síntomas neuropáticos fue de $4,3 \pm 3$ para el dolor ardiente, $5 \pm 3,5$ para el dolor opresivo, $5,3 \pm 2,8$ para el dolor por presión, $5,2 \pm 3,9$ para las descargas eléctricas, $4,4 \pm 3,1$ para el dolor punzante, $4,5 \pm 3,9$ para el dolor evocado por el cepillado, $2,7 \pm 2$ para el dolor evocado por la presión, $1,3 \pm 3,2$ para el dolor evocado por el frío, $5,0 \pm 3,5$ para el hormigueo, y $6,7 \pm 3,5$ para alfileres y agujas.

En el 35% (13/37) de los pacientes se había realizado cirugía ortopédica previa en las siguientes articulaciones: tobillo (5/13), rodilla (4/13), cadera (3/13) y hombro (1/13).

El impacto del dolor en la calidad de vida fue grande (mediana puntuación BPI = 61 ± 23) e interfirió con todos los aspectos de la vida. En 6 pacientes (15%) existía sospecha de depresión y en 3 (7,5%) de ansiedad, según el cuestionario HAD. El 97% de los pacientes se quejaron de fatiga, que fue severa para el 75%. Sólo 3 (8%) pacientes tenían actividades normales de trabajo o estudio. Más de la mitad presentaba ausentismo recurrente (54%), y alrededor de un tercio tenía baja por enfermedad prolongada o un estado de discapacidad permanente. Ocho pacientes informaron haber intentado suicidarse a una edad muy temprana (rango: 10-25 años).

QST: 20 pacientes se quejaron de hiperestesia cutánea. Entre ellos, una caricia repetitiva en el antebrazo provocó dolor en 16 de ellos. En el test de sumación temporal mecánico con filamento de Von Frey, la primera estimulación no provocó dolor en ninguno de los pacientes. Después de 10 aplicaciones consecutivas, 22 pacientes entre los 35 examinados informaron de un aumento significativo del dolor (más de 3 puntos).

Se informó una asimetría en el umbral de percepción vibratoria en 9 pacientes de los 28 examinados. Un paciente presentó asimetría del umbral de percepción vibratoria en las 3 articulaciones examinadas (cadera, rodilla y tobillo); un segundo paciente, asimetría tanto en la cadera como en la rodilla y el resto de pacientes, asimetría de percepción en una sola articulación (4 en la rodilla y 3 en la cadera).

QST térmico: se observó hipoestesia a la estimulación térmica en 9/35 pacientes (26%) al comparar la articulación más dolorosa y la articulación contralateral. La hipoestesia por calor fue la más frecuente; un paciente presentó hipoestesia por frío y calor en la articulación más dolorosa. No se observó hiperalgesia térmica.

Observaciones

Según los autores, este trabajo destaca las características especiales del dolor en pacientes con hEDS que cumplen con los nuevos criterios para hEDS según la Clasificación Internacional 2017 [299]. Se subraya el retraso en el diagnóstico a pesar de una temprana inestabilidad articular dolorosa, que evoluciona desde la infancia. Es importante concienciar a los especialistas en dolor de la necesidad de la detección precoz, en colaboración con los centros de referencia del EDS, utilizando los nuevos criterios diagnósticos de 2017 para distinguir el hEDS de otros dolores disfuncionales.

Datos relevantes son el aumento significativo del dolor después de 10 aplicaciones consecutivas de filamento de Von Frey, la hipoestesia térmica por calor y la asimetría en el umbral de percepción vibratoria.

El estudio reconoce la limitación de la ausencia de un grupo control.

<p>Autor, año, país de estudio Billig y cols. [171], 2020, Alemania.</p>
<p>Objetivo Estudiar si los QST permiten diferenciar entre pacientes con POTS y sujetos sanos, y estudiar su papel para predecir una reducción de la IENFD o la presencia de NFP en pacientes con POTS.</p>
<p>Tipo de estudio Retrospectivo, unicéntrico.</p>
<p>Población 65 pacientes con POTS diagnosticados y tratados en un sólo centro hospitalario, entre enero de 2013 y agosto de 2017, de los que 30 cumplían los criterios de inclusión. Edad media de 34 años. La ratio mujeres hombres era de 4:1.</p>
<p>Características de las pruebas realizadas <u>QST</u> en mano y pie, aplicando el protocolo descrito por Rolke y cols. [135]. A todos se les realizó el test autonómico cardiovascular, se midió la tensión arterial y frecuencia cardiaca, la variabilidad en la frecuencia cardiaca con la respiración profunda, al ponerse de pie y con la maniobra de Valsalva. Para diagnóstico de NFP se requiere al menos 2 de las 3 siguientes condiciones: signos clínicos, disminución de la IENFD y QST patológico. <u>Biopsia cutánea</u> de al menos 3 mm de diámetro tomada en región distal de la pierna derecha, 10 cm por encima del maleolo lateral, bajo anestesia local. Se utilizó inmunofluorescencia con PGP9.5 para medir la IENFD.</p>
<p>Resultados de las pruebas realizadas De los 30 pacientes incluidos con POTS, 56,67% presentaron disminución en la IENFD, 36,67% mostraron un QST patológico y 56,67% signos clínicos de NFP. No se encontró correlación entre la IENFD y los parámetros autonómicos ni clínicos. Los pacientes con POTS y disminución de la IENFD mostraron un aumento significativo de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en posición supina, pero no en otros parámetros. Se encontraron diferencias en todos los parámetros de temperatura y en PHS, también en el MDT y CDT del QST entre los pacientes con POTS y los sujetos sanos. En cambio, el MPT no muestra diferencias entre pacientes con POTS y controles sanos. En el 46,67% (n=14) de pacientes con POTS se diagnosticaron de NFP. De estos 14 pacientes, en 7 (50%) el diagnóstico se basó en los signos clínicos y reducción de la IENDF; en 2 pacientes (14,3%), por la combinación de una reducción de la IENDF con QST patológico; y en los 5 restantes (35,7%), por una combinación de los tres criterios. Todos los pacientes que presentaron una combinación de QST patológico y signos clínicos de NFP (16,7%; n=3) también presentaron disminución de la IENFD (Se=35,7%, Sp=100%, exactitud diagnóstica=70%). IENFD: Se=100%, Sp=81,3% y exactitud diagnóstica=90%. Signos clínicos: Se=85,7%, Sp=68,8% y exactitud diagnóstica=76,7%. QST: Se=53,9%, Sp=75% y exactitud diagnóstica=63,3%.</p>
<p>Observaciones Se reconocen las limitaciones del carácter retrospectivo del estudio y el pequeño tamaño muestral que no permite generalizar los resultados, además de no haber considerado la posible influencia del tratamiento para POTS sobre las fibras pequeñas. Los resultados del QST indicarían la presencia de afectación generalizada de NFP con afectación de fibras Aδ en manos y pies. Aunque una reducción en IENFD es la prueba de mayor Se, Sp y efectividad diagnóstica para diagnosticar NFP en POTS, los autores proponen utilizar una combinación de QST y signos clínicos en pacientes con POTS con sospecha de tener NFP antes de utilizar la biopsia puesto que la presencia de signos clínicos y QST patológicos predijo la presencia de disminución de IENFD. No obstante, los autores reconocen la dificultad de uso en la práctica clínica por falta de implementación de las tecnologías y de especialización.</p>

Autor, año, país de estudio

Ponirakis y cols. [172], 2024. España.

Objetivo

Estudiar el efecto de diferentes comorbilidades en el desarrollo y evolución de los síntomas y signos y alteración en los umbrales sensoriales tras covid severo. Se exploró si existía asociación entre la severidad de los síntomas neuropáticos y las alteraciones en los umbrales sensoriales en el momento de enfermedad aguda y al año de seguimiento.

Tipo de estudio

Prospectivo, unicéntrico.

Estudio basal (semanas 1 a 3 del ingreso hospitalarios) y seguimiento al año.

Población

32 pacientes adultos ingresados por covid severo, de los que 15 H y 17 M.

Edad: 68,6 media \pm 12,4 años (media \pm DE).

Marzo a mayo de 2020.

Características de las pruebas realizadas

- Exploración neurológica y análisis de sangre.

- Cuestionario de dolor McGill.

- Reflejos tendones.

- QST con NerveCheck Master. Se utilizó el MLE para determinar los parámetros VDT, WDT y CDT, y el MLI para evaluar la alodinia a estímulos de calor y HPT. Los umbrales térmicos en dorso de pie y en zona lateral de la cara, y el VDT en cabeza del primer metatarso.

- No se realizaron otras pruebas como biopsia ni CCM.

Resultados de las pruebas realizadas

Pacientes con dolor neuropático (43,8%), entumecimiento (43,8%).

Los parámetros medidos con NerveCheck en pie, VDT, WDT y CDT presentaron valores anormales en el 81,3% de los pacientes, mientras que el CPT fue patológico en el 50%.

En la cara, el 12,5% de los pacientes presentó resultados alterados de HPT.

Al año de seguimiento, se observó una mejoría significativa de VDT y WDT. No hubo cambios en CDT, CPT ni HPT.

Tampoco se redujo el porcentaje de pacientes con dolor neuropático ni entumecimiento.

Los pacientes con diabetes presentaron valores de VDT, CDT y WDT significativamente peores que aquellos sin diabetes, y de los pacientes que experimentaron una mejora al año de seguimiento, ninguno tenía diabetes.

Tampoco los resultados de VDT, WDT ni CDT mejoraron de forma significativa al año de seguimiento entre aquellos pacientes con dímero-D alto.

No se encontraron diferencias en los parámetros de QST basal entre los pacientes que desarrollaron covid persistente y los que no lo desarrollaron.

Tampoco se encontró asociación entre la severidad de la neuropatía en el momento basal y el desarrollo de covid persistente.

Observaciones

La información aportada por los QST es de gran utilidad clínica para la valoración inicial de pacientes con covid y posible neuropatía y para su seguimiento posterior.

Reconocen las limitaciones del estudio, incluyendo un tamaño muestral pequeño y un porcentaje pequeño de pacientes con ciertas morbilidades como obesidad, elevación de troponina o procalcitonina.

Autor, año, país de estudio

Bakkers y cols. [33], 2013, Países Bajos.

Objetivo

Determinar la calidad de vida en una cohorte de pacientes con SFN y comparar los resultados con los datos normativos informados por la población holandesa sana.

Tipo de estudio

Prospectivo, de pacientes con SFN entre enero de 2009 y agosto de 2011. Estudio unicéntrico (centro médico de la universidad de Maastrich).

Población

Pacientes con diagnóstico clínico definitivo de SFN basado en los siguientes criterios: (1) presencia de al menos 2 de las siguientes quejas: ardor en los pies, enrojecimiento de la piel, ojos o boca secos, mareos ortostáticos, trastornos intestinales, alteraciones de la micción, cambios en la sudoración, problemas de acomodación, impotencia, disminución de la eyaculación o lubricación, enrojecimiento y palpitaciones; (2) reducción de la IENFD en comparación con los valores normativos coincidentes con la edad y sexo, (3) valores anormales en pruebas de umbral de temperatura (TTT) en comparación con los valores normativos ; (4) ausencia de afectación de fibras nerviosas gruesas.

265 pacientes con SFN. El 51,7% son mujeres (137/265). La edad media de los pacientes es $50,2 \pm 12,6$ años (rango: 17-81). La duración media de los síntomas es $7,6 \pm 9,9$ años. En la mayoría de los pacientes la SFN se asoció con una enfermedad sistémica (particularmente, sarcoidosis, 36%) o fue idiopática (38.5%).

Un tercio (35,1%) de los pacientes tenían valores anormales de IENFD y TTT (n = 93). La mayoría de los pacientes (57,7%) tenían IENFD normal y TTT anormal (n = 153). No se observaron diferencias entre subgrupos respecto a la edad, la duración de los síntomas y el número y la gravedad de las quejas de SFN.

1.742 sujetos sanos (766 mujeres y 976 hombres).

Características de las pruebas realizadas

- Versión holandesa del SF-36. Se calcularon las puntuaciones de dos componentes sumarios (físico y mental), y se compararon los valores medios entre subgrupos y con los valores medios informados por la población holandesa.

- Cuestionario SFN-SIQ.

- Escala VAS del dolor para examinar la intensidad del dolor.

Comparaciones entre subgrupos A (IENFD y TTT anormales), B (IENFD anormal y TTT normal), C (IENFD normal y TTT anormales); entre subgrupo de sarcoidosis y otras etiologías; y entre subgrupo SFN idiopática y subgrupo SFN no idiopática.

Resultados de las pruebas realizadasHallazgos del SF-36

Todos los dominios SF-36 y las puntuaciones resumidas fueron significativamente más bajas en los pacientes que en la población sana ($p < 0,0001$). No se observaron diferencias entre subgrupos A, B y C. Para todos los dominios excepto dos (dolor corporal y percepción general de la salud) y para las puntuaciones resumidas (componente físico y mental) no se observaron diferencias entre los subgrupos SFN idiopática y SFN no idiopática. La puntuación media para el dolor corporal fue significativamente menor en el subgrupo de SFN idiopático. La puntuación media de percepción de salud general fue significativamente menor en el subgrupo de SFN no idiopático.

Resultados de la regresión multivariante en cada dominio SF-36 (VD).

Los dominios más significativos fueron: Body Pain y dominio físico.

El dominio Body Pain [$R^2 = 0,43$, $F(3,214) = 55,95$, $P < 0,0001$] se explicó por VAS 03 (el nivel máximo de intensidad del dolor durante el día; $\beta -7,71$, $P < 0,001$), al igual que VAS 02 (el nivel mínimo de intensidad del dolor durante el día; $\beta -3,55$, $P < 0,001$) y Q7 del SFN-SIQ (mareos al ponerse de pie; $\beta -2,41$, $P = 0,017$).

El dominio funcionamiento físico [$R^2 = 0,31$, $F(4, 208) = 25,24$, $P < 0,0001$] se explicó por Q1 (patrón de sudoración; $\beta 2,32$, $P = 0,022$) y Q6 (boca seca; $\beta -3,98$, $P < 0,001$) del SFN-SIQ más VAS 02 ($\beta -6,41$, $P < 0,001$) y sexo ($\beta 2,25$, $P = 0,026$).

Las variables explicativas de la regresión fueron la edad, sexo, duración de los síntomas, SFN-SIQ y puntuaciones VAS.

Observaciones

Según los autores, debido a que sólo el 32% de los valores de la puntuación resumen de componente físico se explicaron por las quejas relacionadas con SFN, incluido el dolor, los estudios futuros deben centrarse en otros factores que puedan contribuir a una menor calidad de vida de estos pacientes.

Además, se señala el sesgo de selección por ser el centro de reclutamiento de pacientes un centro de referencia de sarcoidosis.

Autor, año, país de estudio

Lin y cols. [35], 2015. Taiwán.

Objetivo

Estudiar la relación entre la calidad de vida global y los biomarcadores de polineuropatía, incluidos los nervios de fibras finas y gruesas.

Tipo de estudio

Prospectivo, de pacientes consecutivos reclutados entre enero de 2013 y marzo de 2014. Estudio unicéntrico (hospital universitario nacional de Taiwán).

Población

Pacientes con polineuropatía diagnosticada de acuerdo a síntomas y signos simétricos y dependientes de la longitud en el sistema motor o sensorial, y anomalía en el NCS o biopsia de piel de la pierna sugestiva de neuropatía. 61 pacientes con polineuropatía (23 mujeres y 38 hombres) con una edad media de $58,14 \pm 12,95$ años y una duración media de la enfermedad de $4,34 \pm 3,26$ años. Las etiologías subyacentes fueron diabetes, tipo inmunes, inducida por fármacos, hereditarias e idiopáticas. 61 personas sanas en el grupo comparador.

Características de las pruebas realizadas

Exámenes de laboratorio incluyeron NCS.

QST, pruebas de función autonómica y biopsia de piel.

WHOQoL (dominios: físico, psicológico, social y ambiental).

EQ-5D (dimensiones: movilidad, autocuidado, actividad habitual, dolor/malestar, ansiedad/depresión); índice EQ-5D y la escala analógica visual EQ VAS.

Versión breve del BPI-SF sobre el dolor.

Resultados de las pruebas realizadas

Entre las deficiencias sensoriales de fibras finas, la proporción de alteración de la sensación de pinchazo, sensación de ardor u hormigueo y dolor similar a una descarga eléctrica (o al frío) fue del 80,3 %, 77,0 % y 8,2 %, respectivamente.

Los pacientes con polineuropatía tuvieron puntuaciones significativamente más bajas en el dominio físico ($48,9 \pm 10,8$ vs. $68,1 \pm 14,8$; $p < 0,0001$) y en el dominio psicológico ($51,8 \pm 13,2$ vs. $60,6 \pm 14,2$, $p < 0,0001$) del WHOQoL que los individuos sanos (emparejados por edad y sexo).

Los pacientes con polineuropatía tuvieron puntuaciones significativamente más bajas que la población sana tanto en las cinco dimensiones EQ-5D como en el índice global ($0,51 \pm 0,26$ vs $0,88 \pm 0,20$; $p < 0,0001$).

Los pacientes con polineuropatía mostraron también valores VAS más bajos que los individuos sanos ($63,67 \pm 16,23$ vs $73,56 \pm 13,46$; $p < 0,0001$).

Hubo diferencias significativas en todos los dominios de calidad de vida entre los pacientes con umbrales de temperatura QST anormales y aquellos con resultados normales de QST. Las diferencias más significativas se encontraron en el dominio físico ($p = 0,014$) y psicológico ($p = 0,007$).

En comparación con los pacientes que tenían una IENFD normal, los pacientes con una IENFD reducida informaron puntuaciones significativamente más bajas en los 4 dominios de WHOQoL, en ambas categorías de EQ-5D (índice y VAS), y puntuaciones más altas en las 2 dimensiones de dolor del BPI-SF ("dolor durante la semana anterior" y "dimensión de interferencia del dolor").

Cuando se combinaron los resultados de QST térmico y biopsia de piel, los pacientes con deterioro de fibras finas tuvieron puntuaciones significativamente más bajas en todos los dominios de WHOQoL, en la categoría VAS de ED-5D y en la dimensión de interferencia del dolor BPI-SF.

El umbral cálido en el dorso del pie (WDT) fue el único umbral de temperatura significativo que correlacionó linealmente con las puntuaciones de los cuatro dominios de WHOQoL. El resto de umbrales de temperatura (WDT mano, CDT mano y CDT pie) no fueron significativos.

En cuanto a las pruebas autonómicas, La tasa anormal de SSR y de variación del intervalo RR fue del 51,0% y 40,8%, respectivamente. El 36,7% de los pacientes presentaba disfunción autonómica. Sólo la variación del intervalo RR anormal demostró una asociación significativa con un índice EQ5D más bajo ($p = 0,024$) y una mayor dimensión de gravedad del dolor (en las dimensiones de dentro de 1 semana y ahora) del BPI-SF ($p = 0,042$ y $p = 0,037$, respectivamente).

Observaciones

En el estudio se reconocen varias limitaciones. Se trata de un estudio transversal unicéntrico. Los sujetos sanos del grupo comparador se recuperaron de datos históricos y la etiología de los pacientes es variada.

Según los autores, el uso de instrumentos de calidad vida en entornos clínicos es relativamente fácil y muy factible.

