

la tasa de falsos negativos de 19,23%. Esto se traduce en un 25,67% de pacientes sanos (grupo B) con positividad para NAC según el método experimental.

Substrayendo el único paciente en el grupo B con NAC según la prueba RINES VALCARDI y estableciendo el punto de corte de la prueba experimental en 27 se obtienen los siguientes datos:

Cuadro 24. Prueba Experimental (Con Punto de Corte en 27) en Relación a RINES VALCARDI

		RINES VALCARDI		
		+	-	Totales
Prueba Experimental	+	14	17	31
	-	9	110	119
	Totales	23	127	150

Estableciendo como punto de corte 27 se observa una especificidad de 86,61% y una sensibilidad de 60,86%.

4) Determinación de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, negativo y valor global de la prueba

La prueba según los datos recopilados tiene una sensibilidad de 60,86% y una especificidad de 86,61%. El valor predictivo negativo es de 92,43% y el valor predictivo positivo es 45,16%. El valor global de la prueba es de 82,66%.

Discusión

La NAC es una complicación crónica frecuente en el paciente diabético. Sin embargo, su diagnóstico suele pasar desapercibido ante la poca utilización de los métodos diagnósticos actualmente disponibles, por parte de los médicos que atienden a estos pacientes. Por esta razón, se necesitan nuevas herramientas diagnósticas, más sencillas y accesibles, que faciliten al personal médico la detección de NAC. Lo cual motivó a desarrollar el presente procedimiento diagnóstico (RINES VALCARDI – Monitor).

En el presente estudio clínico, se establecieron dos grupos. Uno conformado por pacientes diabéticos y otro por pacientes no diabéticos. Fueron descartados del estudio, todos aquellos pacientes que cumplieran al menos con uno de los criterios de exclusión. Esto se hizo con la finalidad de limitar al máximo el número de factores externos e internos que pudiesen afectar las respuestas reflejas del sistema nervioso autónomo sobre el aparato cardiovascular, y de esta manera la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Los grupos fueron constituidos de manera tal, que la distribución de las diferentes variables, salvo las experimentales, fuese homogénea. En ese sentido, las características en cuanto a número de individuos y sexo, tienen una distribución discretamente diferente entre los grupos, pero estadísticamente no significativa, tal como se mencionó previamente (ver “resultados”). En cuanto a la distribución de la edad, a pesar de encontrarse diferen-

cias discretas, estas fueron significativas desde el punto de vista estadístico. Esto pudo afectar el comportamiento de las puntuaciones de las pruebas realizadas en el estudio (RINES VALCARDI y la prueba experimental).

Las características clínicas del grupo de diabéticos fueron tratadas con detalle. Estas reflejan las tendencias ya descritas en estudios observacionales realizados en la misma población con anterioridad^{5,6}, donde predomina en frecuencia la DM tipo 2 sobre la 1.

El tiempo de evolución promedio observado fue de 12,7 años, tiempo suficiente para que se instalen las complicaciones crónicas de la DM y más aún si se considera el hecho de que la mitad de los pacientes diabéticos desconocen su condición¹, lo que hace que el tiempo real de evolución de la enfermedad sea mayor al registrado.

Las complicaciones crónicas más frecuentes son la neuropatía y la retinopatía diabéticas. La condición de comorbilidad más frecuentemente observada es la HTA. En vista de que predominaron en la muestra los pacientes con DM tipo 2 (97%), la medicación más frecuentemente observada fueron las biguanidas y las sulfonilureas (75,3 y 66,2%, respectivamente). El tercer fármaco utilizado con más frecuencia fueron los IECAS (46,7%), reflejando la presencia de HTA como la condición de comorbilidad más frecuente, así como las aplicaciones terapéuticas y profilácticas en la nefropatía diabética que tienen los mismos⁷.

En el grupo de pacientes diabéticos se registraron 24 (puntuación <15) con positividad para RINES VALCARDI, lo que equivale a 32,2% de casos con NAC.

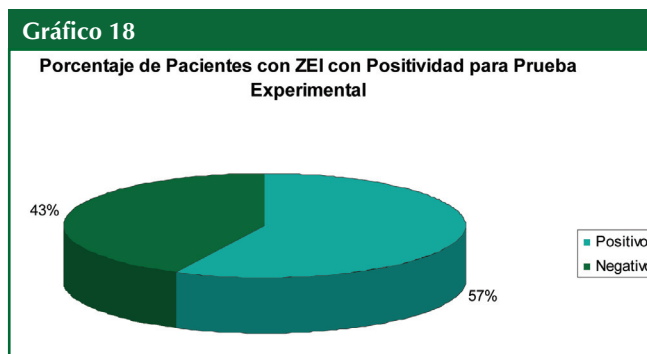
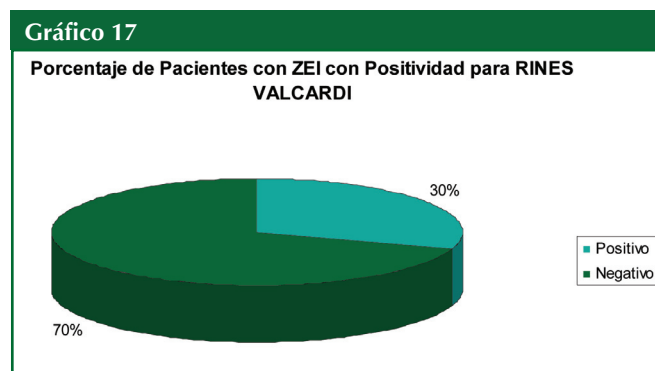
En cuanto a las variables bioquímicas, medidas en los pacientes diabéticos, la glicemia promedio fue de 148 mg/dl y la HbA1C de 7,4%. 28 (34,1%) de los pacientes registró cifras de HbA1C por debajo de 6,5 y 38 (47,4%) por debajo de 7%, es decir, 34,1% y 47,4% de los pacientes cumplieron con las metas establecidas por la American Diabetes Association y American Association of Clinical Endocrinologists^{16,17}. Esto refleja la buena calidad promedio del control glicémico de los pacientes, que a pesar de no hallarse mayoritariamente en rangos ideales, es en líneas generales satisfactoria. De la misma forma puede descartarse la influencia de cifras de glicemia severamente altas, que puedan comprometer la conducción nerviosa y las respuestas reflejas del aparato cardiovascular, fenómenos previamente descritos por otros autores¹⁸.

El perfil lipídico promedio de los pacientes diabéticos encontrados fue una colesterolemia promedio de 180,8 mg/dl, niveles de LDL en 105,9 mg/dl, niveles de HDL en 41,1 mg/dl y trigliceridemia en 162,2 mg/dl. 24 (30,8%) de los pacientes registraron cifras de colesterol > 200 mg/dl, 42 (59,1%) cifras de LDL >100 mg/dl, 28 (39,4%) cifras de HDL < 40 mg/dl y 29 (40,8%) valores de triglicéridos >150 mg/dl. El perfil lipídico medio, según las recomendaciones actuales para pacientes con síndrome metabólico y DM^{18,19,20}, se halla fuera de los valores metas.

Los valores de creatinina y BUN promedios en los diabéticos fueron de 0,9 mg/dl y 18,6 mg/dl, respectivamente. De 77 pacientes diabéticos sólo 5 registraron proteinuria clínicamente manifiesta (>300 mg/día). En 32 pacientes pudo determinarse microalbuminuria, de los cuales 6 se hallaban entre 100 a 150 mg/dl. Esto refleja la relativa baja frecuencia con la que se observó nefropatía diabética, al menos en sus estadios iniciales, en la muestra de estudio.

Respecto a las manifestaciones clínicas sugestivas de neuropatía autonómica cardiovascular en el grupo de diabéticos, en muchas ocasiones, se hace difícil precisar parte de las mismas mediante un interrogatorio dirigido (por ejemplo, labilidad cardiovascular intraoperatoria). Otras, como la disfunción eréctil y la intolerancia al ejercicio, tienen un carácter multifactorial, cuya presencia se halla influenciada por múltiples condiciones para las que se requerirían un diseño de estudio diferente al presente y con una muestra mayor. Sin embargo, de manera indirecta puede analizarse la presencia de una de dichas manifestaciones, ciertamente una de las más importantes, la isquemia miocárdica silente. Indicios sugestivos de cardiopatía isquémica crónica silente, pueden verse en los hallazgos electrocardiográficos descritos en los pacientes diabéticos, por cuanto aquellos con manifestaciones clínicas o antecedentes de cardiopatía isquémica fueron excluidos. La mayoría de los pacientes (69,3%) registraron ECGs catalogados como “normales”, hecho que a su vez no repercutiría con las puntuaciones obtenidas por las dos pruebas para evaluar NAC que fueron estudiadas. En el 30,8% de los pacientes, el hallazgo más frecuente fue la presencia de ZEIs en derivaciones concordantes (9,3%), la cual es signo indicativa de eventos isquémicos previos lo suficientemente severos como para producir necrosis y lesión irreversible del miocardio.

Se observó que, entre los pacientes con ZEI, un 30% tenían positividad para RINES VALCARDI y 57% para la prueba experimental (según el punto de corte preestablecido) (gráficos 17 y 18).



La isquemia miocárdica silente es una de las manifestaciones clínicas de la NAC². Los hallazgos expuestos anteriormente podrían reflejar la sensibilidad de las pruebas estudiadas para detectar NAC, en este caso, esta fue mayor para el caso de la prueba experimental, sin embargo, no se observó una diferencia estadística significativa respecto a RINES VALCARDI (p: 0,99). Se requieren de datos más precisos referentes a la naturaleza de los hallazgos observados en los electrocardiogramas de los pacientes, como los que suministrarían la ecocardiografía y la angiografía coronaria, que no se consideraron y no se disponían al momento de realizar el estudio, e indudablemente constituirían motivo para otro trabajo de investigación.

La correlación entre las puntuaciones obtenidas por RINES VALCARDI a la prueba experimental fue positiva (r: 0,24) (gráfico 13). En la medida que la puntuación de RINES VALCARDI incrementa en un paciente, se registrarán en el mismo sentido, puntuaciones en incremento en la prueba experimental. El porcentaje del coeficiente de concordancia entre las pruebas fue de 83,1% y no se evidenciaron diferencias significativas, por lo tanto las pruebas tienen equivalencia. Esto demuestra la hipótesis planteada al inicio del estudio y demuestra que a través del procedimiento experimental puede medirse la variabilidad de la frecuencia cardíaca en determinadas situaciones controladas (inspiración, espiración, maniobra de Valsalva y otros).

Para determinar el punto de corte en la puntuación obtenida por la prueba experimental ó RINES VALCARDI – Monitor, a partir del cual pueda considerarse positiva se utilizó una curva ROC. La pendiente de la curva permitió confirmar la validez de la prueba, así como definir un punto de corte en 27,5, para el cual la sensibilidad fue de 80,0% y la especificidad de 76,8%. La tasa de falsos positivos calculada para este punto de corte y en función de la especificidad es de 23,2%. En la realización del procedimiento experimental nunca se obtienen cifras con decimales, dado que las diferencias numéricas se expresan en valores de frecuencia cardíaca en latidos/minuto. Por lo tanto, se decide establecer como punto de corte 27. Este cambio produce un incremento de la especificidad a 86,6% y un descenso de la sensibilidad a 60,9%. Esto implica un valor predictivo negativo de 92,4%, un valor predictivo positivo de 45,2%. La eficiencia de la prueba o

valor global es de 82,7%. Estas características, confieren a la prueba experimental la suficiente utilidad como para ser empleada en forma generalizada en el ámbito clínico.

Al relacionarse los promedios de puntuación obtenidos por ambas pruebas y la edad, se observa una tendencia al descenso, tanto en diabéticos como no diabéticos, del promedio de las puntuaciones, en la medida que la edad de los pacientes aumenta. Esto se interpreta como una reducción progresiva de las respuestas reflejas vagales relacionadas con la edad. Otros estudios de NAC han encontrado de igual manera este hallazgo, y se explica como consecuencia de un proceso degenerativo con el tiempo de los elementos constitutivos de las vías reflejas viscerales, ó con la pérdida de la capacidad de respuesta de los tejidos efectores involucrados^{21,22,23,24,25,26,27}. De esto podría inferirse que las variaciones de las respuestas reflejas autonómicas con la edad influyen en los resultados del presente estudio, y por lo tanto se requeriría determinar un coeficiente relacionado con la edad que permita corregir el punto de corte más apropiado para afirmar positividad en ambas pruebas, lo que a su vez incrementaría la especificidad y validez. Un ensayo clínico con una muestra mayor y diseñado específicamente con este propósito permitirá hacer dicha corrección.

Conclusiones

En este ensayo, pudo demostrarse que la evaluación de la NAC con un monitor digital de frecuencia cardiaca (RINES VALCARDI – Monitor) permite en forma satisfactoria medir la variabilidad de la frecuencia cardiaca en reposo y ante maniobras reflejas cardiovasculares, que involucran tanto al sistema simpático como parasimpático, y de esta manera plantear el diagnóstico de NAC en pacientes diabéticos.

La prueba experimental se correlaciona positivamente con el método electrocardiográfico, y permite registrar tendencias en la variabilidad de la frecuencia cardiaca con el tiempo, demostrables por la última, así como otros procedimientos diseñados para evaluar y diagnosticar NAC. Esto confiere validez al procedimiento en cuestión.

De acuerdo con los resultados obtenidos, mediante el procedimiento experimental puede plantearse NAC si la puntuación obtenida es inferior a 27. Este punto de corte denota el umbral a partir del cual la variabilidad de la frecuencia cardiaca basal y tras la realización de diversas maniobras que desencadenan reflejos simpáticos y parasimpáticos, que alteran la frecuencia con la cual el nodo sinusal emite impulsos despolarizantes al miocardio; se ha comprometido en la magnitud suficiente, para plantearse disfunción autonómica cardiovascular en individuos diabéticos. La edad es un factor influyente sobre el valor de este punto de corte, por lo que este no

es definitivo. Estudios con muestras de mayores tamaños y diseñados a tal propósito permitirán definir un coeficiente de corrección con la edad que permite calcular un umbral mucho más específico y válido.

La sensibilidad de la prueba RINES VALCARDI – Monitor, en función de RINES VALCARDI como prueba de comparación es de 60,86; la especificidad de 86,61%, con una eficiencia de 82,66% y un valor predictivo negativo de 92,43%. Es una prueba razonablemente específica.

La prueba RINES VALCARDI – Monitor, es un procedimiento sencillo, de rápida ejecución e inmediata interpretación, relativamente económico y reproducible, con muchas posibilidades de aplicación en el campo clínico.

Creemos que en el presente trabajo, se ha determinado que el método RINES VALCARDI – Monitor, es un procedimiento útil para el diagnóstico de NAC en pacientes diabéticos y pueda ser fácilmente realizable en la mayoría de las instituciones asistenciales del país.

Referencias

1. Chacín L. Unidos Contra la Diabetes. 1 Edición: Unidad de Diabetes del Hospital Vargas. Caracas, Venezuela, 1999. NP 13-60.
2. Vinik A, Maser R, Mitchell B, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. Diabetes Care. 2003; 26:1553-1579.
3. Krendel DA, Costigan, DA, Hopkins, LC. Successful Treatment of Neuropathies in Patients with Diabetes Mellitus. Arch Neurol. 1995; 52:1053.
4. Pambianco G, Costacou T, Ellis D. The 30-year Natural History of Type 1 Diabetes Complications: The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study Experience. Diabetes. 2006; 55:1463.
5. Chacín L. Diez Años de Avances en Diabetes Mellitus. 1ª Edición: Unidad de Diabetes del Hospital Vargas. Caracas, Venezuela, 2004. NP 132 – 133.
6. Chacín L. Diabetes y Enfermedad Cardiovascular. 1ª Edición: Unidad de Diabetes del Hospital Vargas. Caracas, Venezuela, 2006. NP 242 – 243.
7. Chacín L. Diabetes Mellitus en Venezuela, Lucha Antidiabética, Libro de Resúmenes de Exposiciones, Octavo Curso de Actualización en Medicina Interna, Hospital Vargas. 1994. NP 11 – 17.
8. Chacín L. Predicción y Patogenia en Diabetes Mellitas. Arch Hosp. Vargas. 34:9–14, 1992.
9. The Diabetes Control and Complication Trial (DCCT). The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-term Complications in Insulin-dependent Diabetes Mellitus. N Eng J Med. 1993; 329: 977 – 986.
10. Grupo UKPDS. Effect of Intensive Blood-glucose Control with Metformin on Complications in Overweight Patients with Type 2 Diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998; 352: 854-65.
11. R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing Viena, Austria. 2008; URL: <http://www.R-project.org>.

12. Swets, J.A. Indices of Discrimination or Diagnostic Accuracy: Their ROCs and Implied Models. *Psychological Bulletin*, 1986; 99: 100-117.
13. Hanley, J.A. Receiver Operating Characteristics (ROC) Curves. En: Armitage, P. y Colton, T. *Encyclopedia of Biostatistics*. Chichester, Inglaterra: John Wiley and Sons, Inc. Inglaterra 1998. NP: 3738-3745.
14. Begg, C.B. Diagnostic Test, Evaluation of. En: Armitage, P. y Colton, T. (editores) *Encyclopedia of Biostatistics*. Chichester, Inglaterra: John Wiley and Sons, Inc. Inglaterra 1998. NP: 1149-1155.
15. Carstensen B, Plummer M., Laara E, Hills M. Epi: A package for statistical analysis in epidemiology.. R package version 1.0.8. 2008; URL: <http://www.pubhealth.ku.dk/~bxc/Epi/>.
16. ADA (American Diabetes Association). Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (S1): S15 – S35.
17. Bloomgarden Z. Treatment of Type 2 Diabetes: The American Association of Clinical Endocrinologists Meeting. *Diabetes Care*. Mayo 2005, 25: 1644-1649.
18. Yeap B, Russo A, Fraser RJ, Wittert GA, Horowitz M. Hyperglycemia Affects Cardiovascular Autonomic Nerve Function in Normal Subjects. *Diabetes Care*. 1996; 19: 8.
19. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The Metabolic Syndrome: A New Worldwide Definition. *Lancet* 2005; 366:1059-1062.
20. Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute, Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112:e285-e290.
21. Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spuler M. Assessment of Cardiovascular Autonomic Function: Age-related Normal Ranges and Reproducibility of Spectral Analysis, Vector Analysis, and Standard Test of Heart Rate Variation and Blood Pressure Responses. *Diabet Med*. 1992; 9:166-175.
22. Levitt NS, Stansberry KB, Wynchank S, Vinik A. The Natural Progression of Autonomic Neuropathy and Autonomic Function Test in a Cohort of People with IDDM. *Diabetes Care*. 1996; 19:751-754.
23. Hartikainen J, Mantysaari M, Kuikka J, Lansimies E, Pyorala K. Extent of Cardiac Autonomic Denervation in Relation to Angina on Exercise Test in Patients with Recent Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 1994; 74:760-763.
24. Tomoda H, Yoshioka K, Siina Y, Tagawa R, Ide M, Suzuki Y. Regional Sympathetic Denervation Detected by Iodine 123 Metaiodobenzylguanidine in Non-Q-Wave Myocardial Infarction and Unstable angina. *Am Heart J*. 1994; 128:452-458.
25. Merlet P, Valette H, Dubois-Rande JL, Moysse D, Duboc D, Dove P, Bourguignon MH, Benvenuti C, Duval AM, Agostini D, Loisanche D, Castaigne A, Syrota A. Prognostic Value of Cardiac Metaiodobenzylguanidine Imaging in Patients with Heart Failure. *J Nucl Med*. 1992; 33:471-477.
26. Chacín L. Neuropatía Autonómica Diabética Nuevo Método de Evaluación Diagnóstica. *Arch del Hosp Vargas*. 1981; XXIII, 3 – 4:17-41.
27. Hellman J, Stacey R. Variation of Sinus Arrhythmia with Age. *J Appl Physiol*. 1976; 41:734 – 738.

La Revista Latinoamericana de Hipertensión indexada en:

- 1) SCIENCES CITATION INDEX EXPANDED (SciSearch)
- 2) JOURNAL CITATION REPORTS/SCIENCE EDITION
- 3) ELSEVIER BIBLIOGRAPHIC DATABASES: EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles and Scopus
- 4) LATINDEX
- 5) LIVECS

Solicítela a través del e-mail:
latinoamericanadehipertension@gmail.com

