

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGÍA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

EFECTOS DE LEVOSULPIRIDE SOBRE LA MOTILIDAD VESICULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMPLICADA CON NEUROPATÍA AUTONÓMICA

Trabajo especial de grado que se presenta para optar al Título de Especialista en Gastroenterología

Gabriel José Mejías Amatima

Tutor: Cesar Edesio Louis Pérez

Caracas, marzo 2017

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENZUELA
VICERRECTORADO ACADÉMICO
SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECONOLÓGICA (SICHT)

FECHA: 20/03/2017

AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE LOS TRABAJOS DE LICENCIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

Yo, GABRIEL JOSÉ MEJÍAS AMATIMA, autor del trabajo o tesis, EFECTOS DE LEVOSULPIRIDE SOBRE LA MOTILIDAD VESICULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMPLICADA CON NEUROPATÍA AUTONÓMICA, presentado para optar al: TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA, autorizo a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial Nº 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

X	Si autorizo
	Autorizo después de 1 año
	No autorizo
	Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo



_____

Gabriel José Mejías Amatima
CIN°: 15874041
e-mail: mejiasg@gmail.com

En Caracas, a los 20 días del mes de marzo de 2017

Nota**:** En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.
La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.

César E. Louis P.
Tutor

Saturnino Fernández
Director del Curso

Leyda Aldana
Coordinador del Curso

Douglas Angulo
Asesor Estadístico

INDICE DE CONTENIDO

	Página
Resumen	1
Introducción	2
Métodos	15
Resultados	19
Discusión	21
Referencias	24
Anexos	28

RESUMEN

"EFECTOS DE LEVOSULPIRIDE SOBRE LA MOTILIDAD VESICULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMPLICADA CON NEUROPATÍA AUTONÓMICA"

Gabriel José Mejías Amatima, CI: 15874041, sexo: masculino, Teléfono: (0414)2176676, E-mail: mejiasg@gmail.com. Dirección: Esquina Palmita, Caracas. Curso de Especialización en Gastroenterología

César Edesio Louis Pérez, CI: 6822504, sexo: masculino, Teléfono: (0416)6337990 E-mail: cesarlouismd@gmail.com. Dirección: Caracas, Especialista en Gastroenterología

OBJETIVO: Determinar los efectos de levosulpiride sobre la motilidad vesicular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con neuropatía autonómica. METODOS: estudio descriptivo, prospectivo, transversal. Se determinó volumen vesicular en ayuna, postprandial, residual y fracción de eyección a 16 pacientes, pre y post-administración de levosulpiride. RESULTADOS: El volumen vesicular basal fue 43,39cm^3. Posterior a la administración de levosulpiride se observó disminución significativa del volumen vesicular los 18 minutos (39,01cm^3), 24 minutos (32,28cm^3) y 30 minutos (22,86cm^3). Se determinó volumen residual (20,52cm^3) y fracción de eyección (53,50%). CONCLUSIONES: La administración de levosulpiride produjo disminución significativa del volumen vesicular postprandial a los 18, 24 y 30 minutos, así como, aumento de la fracción de eyección vesicular, por tanto, mejoró la motilidad vesicular.

Palabras claves: diabetes mellitus, neuropatía autonómica, motilidad vesicular, levosulpiride.

ABSTRACT

"EFFECTS OF LEVOSULPYRIDE ON VESICULAR MOTILITY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 COMPLICATED WITH AUTONOMIC NEUROPATHY"

OBJECTIVE: To determine the effects of levosulpiride on vesicular motility in patients with type 2 diabetes mellitus with autonomic neuropathy. METHODS: descriptive, prospective, transversal study. Vesicular volume at fasting, postprandial, residual and ejection fraction were determined in 16 patients, pre and post-administration of levosulpiride. RESULTS: The basal vesicular volume was 43.39 cm3. After the administration of levosulpiride, a significant decrease in vesicular volume was observed at 18 minutes (39.01 cm3), 24 minutes (32.28 cm3) and 30 minutes (22.86 cm3). The residual volume (20.52 cm3) and the ejection fraction (53.50%) were determined. CONCLUSIONS: The administration of levosulpiride resulted in a significant decrease in postprandial vesicular volume at 18, 24 and 30 minutes, as well as an increase in the fraction of vesicular ejection, therefore, improved vesicular motility.

Keywords: diabetes mellitus, autonomic neuropathy, vesicular motility, levosulpiride.

INTRODUCCION

La diabetes mellitus tipo 2 se asocia con la presencia de litiasis vesicular, ya que su prevalencia es 2-3 veces mayor. Su patogénesis no está clara, pero en principio parece deberse a una función motora anormal de la vesícula. Así mismo, la diabetes se asocia a obesidad e hiperlipidemia, los cuales son factores de riesgo para la formación de litiasis vesicular. [1]

La diabetes mellitus es la causa más frecuente de neuropatía autonómica, afectando hasta 50% de los pacientes con esta enfermedad después de cinco años del diagnóstico y hasta 70% posterior a los 10 años. Esto es relevante si se considera el aumento estimado en la prevalencia de diabetes, más aún, si la intolerancia a la glucosa puede considerarse como un factor de riesgo de neuropatía. [2,3]

Dentro de los factores de riesgo para neuropatía está la duración de la diabetes y el grado de control de la enfermedad, medido por ejemplo, por el nivel de hemoglobina glicosilada. Otros factores de riesgo independientes que se han destacado son el nivel de colesterol y triglicéridos, índice de masa corporal, hipertensión arterial y el hábito de fumar. Existiendo también una correlación entre los factores etiológicos para enfermedad vascular y la neuropatía. [4]

La neuropatía diabética autonómica puede afectar diversos órganos y sistemas: cardiovascular, gastrointestinal, genitourinario, suprarrenal, glándulas sudoríparas y pupilar, entre otros. Esto resulta especialmente complejo, si se considera la ausencia de un tratamiento específico de la neuropatía, más allá del control de la glicemia. [5]

La ultrasonografía en tiempo real es un método rápido, no invasivo, validado y técnicamente reproducible, que permite observar cambios en la motilidad vesicular. Recientemente la ultrasonografía funcional estima la forma vesicular, así como, el volumen en estado de ayuna y en respuesta a un estimulo alimentario (líquido, semilíquido, con suficiente contenido de grasas) o estímulos exógenos (colecistocinina o ceruletide). Este último método se emplea principalmente en centros de referencia específicos. Así mismo, se describió el método elipsoide, donde se multiplican los diámetros longitudinal, transversal y anteroposterior por una constante (0,52), de modo que se puede aplicar en el escenario clínico un método que permite evaluar la función motora vesicular tanto en sujetos sanos como enfermos. Las indicaciones de la ultrasonografía funcional incluyen el estudio de pacientes

con alto riesgo de estasis vesicular, con o sin enfermedad calculosa, y por último la determinación de fármacos sobre la motilidad vesicular. [6]

Esta investigación propone estudiar, mediante ultrasonografía, la motilidad vesicular y su modificación con el uso de levosulpiride en un grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con neuropatía autonómica.

Planteamiento y delimitación del problema

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 complicada con neuropatía autonómica muestran diversas manifestaciones gastrointestinales: gastroparesia, que puede estar presente hasta en 70% de los pacientes; trastornos del tránsito intestinal, como diarrea y estreñimiento, tienen una prevalencia de hasta 35%. Otras manifestaciones menos frecuentes son la disfagia y la incontinencia fecal. Evidencia reciente muestra que la litiasis vesicular es hasta dos veces más frecuente en pacientes con diabetes de larga data, así como, complicaciones como la colecistitis aguda, presentan mayor morbimortalidad en este grupo de pacientes. Se considera que la disfunción motora vesicular está involucrada en la génesis de la litiasis vesicular. [7,8]

El levosulpiride, isómero activo del sulpiride con propiedades antidopaminérgicas, ha tenido importante difusión en el tratamiento de manifestaciones de la neuropatía autonómica visceral como la dispepsia funcional y gastroparesia, en la cual es capaz de reducir significativamente el tiempo de vaciamiento gástrico debido a su acción dual: antagonista dopaminérgico (D2) y agonista sobre los receptores tipo 4 de la serotonina (5HT4). Así mismo, debido a este mecanismo de acción también se ha demostrado su acción sobre el vaciamiento vesicular en sujetos sanos. [9,10]

Se plantea este estudio para observar el alcance de los efectos del levosulpiride sobre la motilidad vesicular, mediante mediciones ecográficas, en pacientes con neuropatía autonómica, de la Consulta de Medicina Interna y Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas en un periodo de 12 meses.

Justificación e importancia

Los factores etiopatogénicos involucrados en la formación de litiasis vesicular son: hipersecreción biliar de colesterol, que incrementa el índice de saturación de la bilis; el exceso de glucoproteínas promotoras del proceso de nucleación, la deficiencia de proteínas

inhibidoras de la nucleación, el incremento de sales biliares hidrófobas, el aumento del tiempo de tránsito intestinal y alteraciones en la motilidad vesicular. Los pacientes con litiasis vesicular con frecuencia presentan mayor volumen de la vesícula en ayunas y vaciamiento vesicular postprandial disminuido en comparación con sujetos sanos. [11,12]

Entre las complicaciones de la litiasis vesicular destaca la colecistitis aguda, que representa una causa frecuente de consulta en servicios de emergencia y representa el 20 a 25% de la patología quirúrgica de urgencia. Predomina más en mujeres que en hombres (3:2) y en la edad media de la vida. Entre un 12 a 15% de los pacientes con litiasis vesicular tienen en su evolución un cuadro de colecistitis aguda. [13]

Los pacientes diabéticos con neuropatía autonómica visceral fisiopatológicamente presentan alteraciones de la motilidad vesicular, además, pueden no manifestar clínicamente la litiasis vesicular hasta la aparición de complicaciones en fase avanzada, ocasionando mayor morbi-mortalidad. Por tanto, se hace necesario identificar en forma objetiva y reproducible cuales son las alteraciones del vaciamiento vesicular, determinar el porcentaje de estasis vesicular y su asociación con la frecuencia de litiasis vesicular.

Por otra parte, en vista de la ausencia de medidas terapéuticas específicas para manifestaciones vesiculares de la neuropatía autonómica, surge la necesidad de realizar una investigación que permita evaluar cuales son los efectos de un fármaco sobre alteraciones de motilidad vesicular, específicamente el levosulpiride, que ya ha demostrado su utilidad como procinético gástrico y vesicular en sujetos sanos, siendo usado con un amplio margen de seguridad a nivel mundial para manifestaciones gástricas de neuropatía autonómica: dispepsia funcional y gastroparesia. [9,10]

Finalmente, son pocos los estudios publicados sobre motilidad vesicular y menos aun, sobre los efectos del levosulpiride en disfunción vesicular.

Es por ello que esta investigación propone estudiar la función motora vesicular y su modificación con el uso de levosulpiride en un grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con neuropatía autonómica.

Antecedentes

En 1987 Kishk publica el primer estudio sobre medición del volumen vesicular en ayunas y postprandial en 20 pacientes con litiasis vesicular. Los resultados sugieren que alteraciones en el vaciamiento vesicular contribuyen al desarrollo de litiasis vesicular. [14]

En 1990 se realizaron estudios donde se compararon métodos para la medición ultrasonográfica del volumen y contracción vesicular, específicamente: método de la sumatoria de cilindros, método del área longitudinal y método elipsoide, tanto in vitro como in vivo, demostrando que no había diferencias significativas entre los métodos, siendo técnicamente más fácil y rápido el uso del método elipsoide. [15,16]

Inmediatamente se realizaron los primeros estudios donde se trató de demostrar la acción de diversas drogas sobre la motilidad vesicular, entre ellas, la eritromicina como fármaco capaz de actuar como agonista de los receptores de motilina; la indometacina como inhibidora de la nucleación de colesterol y la colecistocinina como procinético capaz de modificar la eyección temprana vesicular, sin embargo su utilidad clínica fue limitada. [17]

En 1994 se publica el primer estudio que compara un antagonista dopaminergico, específicamente levosulpiride con la domperidona en paciente con dispepsia funcional, evidenciando mediante mediciones ecográficas que ambos fármacos muestran efectos sobre el vaciamiento vesicular, sin embargo, la acción del levosulpiride fue significativamente mayor. [25,26]

Para 1996 se publica un trabajo sobre la evaluación ultrasonográfica de la motilidad vesicular en pacientes diabéticos, concluyendo que todos los pacientes presentaron aumento significativo del volumen vesicular en ayuna y adicionalmente, los pacientes con neuropatía diabética presentan una reducción significativa de la fracción de eyección vesicular, sugiriendo por tanto, que la neuropatía autonómica ocasiona estasis y favorece la cristalización y formación de cálculos de colesterol. [18]

Se publicaron estudios donde se evaluaron los efectos de procedimientos endoscópicos, específicamente la esfinterotomía biliar, sobre el vaciamiento vesicular encontrandose disminución del tamaño vesicular en ayuna y mejoría del vaciamiento, efecto que se consideró como beneficioso para la disminución del estasis biliar y capacidad litógenica de la bilis. [19,20]

En 1998 se realizan estudios de la acción de cisapride sobre la motilidad vesicular en estado pre y postprandial, demostrando disminución significativa en el tiempo de vaciamiento, sin embargo, son múltiples los mecanismos involucrados, tanto directos sobre el esfínter de oddie y vesícula, así como, indirectos sobre niveles de hormonas gastrointestinales y neurotransmisores involucrados en el complejo migratorio digestivo. Actualmente esta droga presenta restricciones para su prescripción en muchos países. [21,22]

En 2003 se realizó una revisión de los alcances de la ultrasonografía funcional para estimar las medidas y volúmenes en respuesta a pruebas con alimentos (líquidos, licuados, sólidos y mixtos en base al contenido graso) y a estímulos exógenos (colecistocinina y ceruletide). Se mostró su factibilidad para estudios en pacientes sanos y durante condiciones patológicas como la neuropatía autonómica, condiciones postquirúrgicas y enfermedad litiásica. [23]

En 2003 se publicó una investigación que buscó demostrar la acción de agentes colinérgicos sobre la motililidad vesicular. Se trabajó con un antagonista alfaadrenergico (indoramina) y antagonista beta (propanolol) pero no demostraron acción efectiva sobre la motilidad vesicular en paciente con enfermedad litiásica. [24]

En Venezuela, en 1991 se publica un estudio sobre la contracción vesicular en pacientes con litiasis vesicular asintomática, utilizando el ultrasonido abdominal como método para medir la motilidad vesicular, en el cual se comparó la contracción vesicular en 65 pacientes sanos. Sin embargo, se concluyó que la motilidad vesicular puede ser normal en pacientes con litiasis vesicular y no se correlacionó con el número, ni con el tamaño de los cálculos, por lo que se recomendó considerar los diferentes factores etiológicos de la litiasis vesicular y la elección de las modalidades terapéuticas. [27]

Posteriormente en 2.008 se publica un estudio de 16 pacientes con diagnóstico de coledocolitiasis en donde se evaluó la motilidad vesicular con el método elipsoide mediante ultrasonido, previo y posterior a la esfinterotomía endoscópica, concluyendo que mejora la motilidad vesicular expresado en una disminución significativa del volumen en ayunas postesfinterotomía. [28]

Marco Teórico

Anatomía y embriología de la vesícula y vías biliares

Durante la cuarta semana de gestación se forma en el embrión el intestino primitivo del cual a su vez se origina el hígado, dividido en un primordio y divertículo. De la porción caudal de este último se originará la vesícula biliar y del tallo se formará el conducto cístico. La rama que conecta el conducto biliar y el cístico con el duodeno se transforma en el colédoco, que al principio se inserta en la superficie ventral del asa duodenal, pero a medida que crece el duodeno y sufre rotación, la entrada del colédoco se desplaza a la superficie dorsal del duodeno. Al término de la sexta semana de la gestación la luz de los conductos biliares se delinea con claridad y la vesícula biliar permanece maciza hasta la duodécima semana. Por su parte, los segmentos biliares empiezan a formarse a partir de la decimo tercera y decimo sexta semana de gestación, confiriendo la coloración características verdosa al meconio. Con el origen embriogénico del hígado a partir del intestino primitivo, la comunicación entre este y el intestino lo constituyen los conductos biliares, vesícula biliar y glándulas peribiliares. [29]

Desde el punto de vista anatómico el árbol biliar intrahepático se subdivide en los conductos biliares derecho e izquierdo y sus respectivas ramificaciones primarias, secundarias y terciarias, incluidos los conductos septales e interlobares, de acuerdo al tamaño y localización de los lóbulos hepáticos. La vía biliar extrahepática se forma de la unión de los conductos derecho e izquierdo y se denomina conducto hepático común, éste último al unirse con el cístico proveniente de la vesícula forma el colédoco, el cual desemboca al duodeno a través de la ampolla de Vater. La longitud del colédoco varía entre 5 a 9 cm y se divide en cuatro segmentos: supraduodenal, retroduodenal, intrapancreático e intraduodenal. [29]

La vesícula biliar es un receptáculo piriforme, situado en la fosa cística, envuelta parcialmente por una capa de peritoneo. Posee una longitud promedio de 9 a 11 cm por 3,5 a 4 cm de ancho y una capacidad media de 55 a 60 ml. Anatómicamente se divide en fondo, cuerpo, infundíbulo y cuello. Este último con desembocadura en el conducto cístico. Entre el cuello y el conducto cístico se identifican dobleces espiralados de la mucosa vesicular denominados válvulas de Heister, sin un mecanismo valvular demostrado. [29]

La inervación del árbol biliar está dada por fibras del sistema simpático y parasimpático procedente del plexo celiaco, que siguen el recorrido de la arteria hepática y sus ramas. El dolor originado en la vesícula biliar se irradia a la región subescapular derecha por

medio del nervio esplácnico mayor, del plexo céliaco a los nervios somáticos o por medio de fibras aferentes del plexo celiaco, plexo frénico y nervio frénico derecho. [29]

Fisiología

La principal función de la vesícula biliar es derivar la bilis producida por el hepatocito hacia el intestino. La bilis es producida a partir de agua, electrolitos, ácidos biliares, colesterol, fosfolípidos, bilirrubina y otras sustancias. Esta fluye hacia los canalículos biliares los cuales convergen en conductillos y estos a su vez en los conductos hepáticos derecho e izquierdo. La elaboración de bilis es un proceso continuo y su producción total por día es de 600 a 1500 ml. Alrededor del 50% de la bilis pasa a la vesícula donde se almacena y concentra gracias a la absorción de agua, sodio y cloro, durante los periodos de ayuna. El llenado y el vaciamiento de la vesícula se logran por la participación del musculo liso de la pared vesicular y del esfínter de Oddi, mediante una contracción coordinada de ambas estructuras. La propia naturaleza de los alimentos ingeridos determina la estimulación de la contracción de la vesícula mediante un reflejo autónomo vagal y con la participación del sistema hormonal. En el vaciamiento vesicular intervienen las tres fases del proceso digestivo (cefálica, gástrica e intestinal). En la fase cefálica, la simple inminencia de la deglución produce vaciamiento vesicular de hasta 40%. En la fase gástrica, la distención del estómago induce la contracción de la vesícula, al parecer por un reflejo gastroduodenal. En la fase intestinal, el mecanismo de acción es hormonal, mediado en gran parte por la colecistocinina. Otras hormonas que también participan son la motilina y somatostatina. El funcionamiento de la vesícula no es el efecto de una contracción única, ya que existen periodos de contracción – relajación que da lugar a la fluctuación del volumen contenido en ella. El vaciamiento se inicia de forma coordinada con el estómago y cesa en un intervalo previo a que éste se vacíe por completo. La estimulación de receptores vagales en la pared vesicular, desencadena una reacción vagal aferente, activando neuronas del sistema nervioso entérico que liberan a nivel de sus terminales acetilcolina que produce la contracción vesicular, y péptido vasoactivo intestinal que produce relajación del esfínter de Oddi. [11,30]

Composición de la bilis y mecanismos de formación de litiasis

La composición de la bilis no sólo está determinada por la bilis hepática que ingresa sino también por la acción posterior de la mucosa vesicular. Es una solución micelar rica en lípidos y pobre en proteínas. Las micelas mixtas de la bilis contienen ácidos biliares, fosfolípidos y colesterol. Estos tres tipos de moléculas se denominan lípidos biliares. Si el colesterol está presente en una concentración que excede su solubilidad se forman vesículas que contienen colesterol y fosfolípidos. El color marrón y amarillento se debe a la presencia de bilirrubina la cual está en forma de diglucoronido. La litiasis vesicular y coledociana ocurre cuando los lípidos insolubles y las sales inorgánicas secretadas por el hígado no pueden ser solubilizadas en la bilis como normalmente ocurre por la acción detergente de las sales biliares. La litiasis de colesterol y la de pigmento negro se forman exclusivamente en la vesícula, la de pigmento negro se forma en la vía biliar después de una infección bacteriana, secundario al estasis mecánico de la bilis. El principal componente de la litiasis de colesterol es por supuesto el colesterol y pequeñas cantidades de calcio. Los cálculos de pigmento negro se constituyen de bilirrubinato de calcio. [30,31]

La formación de cristales de colesterol puede ocurrir rápidamente en el tiempo durante el cual la bilis permanece en la vesícula. Otro elemento importante es la hipomotilidad. Si la vesícula no se vacía completamente el colesterol no puede ser excretado, adicionalmente, la secreción de moco dada por alteraciones en el metabolismo de las prostaglandinas promueve la formación de cristales y produce la matriz para el desarrollo de litiasis. [30,31]

Por su parte la litiasis de pigmento negro están conformadas por la sal cálcica de la bilirrubina no conjugada, la cual se transforma en un polímero negro insoluble, fácilmente catalizado por un proceso de liberación de radical libre. La bilirrubina no conjugada está presente solo en un 2 a 3% del total de bilirrubina, sin embargo, sus niveles pueden aumentar por hidrólisis de la bilirrubina conjugada, de modo no enzimático o enzimático por la B-glucoronidasa, incrementándose el riesgo de desarrollar litiasis de pigmento negro. El calcio es fundamental para la formación de la litiasis, siendo importante no solo en su precipitación como una sal de bilirrubinato de calcio, sino también carbonato de calcio y fosfatos. En modelos experimentales la elevación de calcio libre precede al desarrollo de litiasis de pigmento negro. [31]

La litiasis de pigmento marrón se produce como consecuencia de infecciones de las vías biliares secundarias a obstrucción. Se originan por degradación enzimática por parte de las bacterias a los lípidos biliares, representados por colesterol y bilirrubina conjugada. La fosfolipasa A bacteriana hidroliza la lecitina originando ácidos grasos libres que se precipitan con sales de calcio. Es posible también una desconjugación que produce ácidos grasos libres, que se pueden precipitar como un ácido protonado o una sal cálcica. La depleción de las sales biliares y lecitina disminuye la solubilidad del colesterol. La precipitación del colesterol constituye una fracción variable de la litiasis de pigmento marrón. La B-glucoronidasa bacteriana actúa sobre la bilirrubina conjugada transformándola en no conjugada, la cual es extremadamente insoluble y precipita como una sal de calcio. A esto se le añaden otros componentes de la litiasis de pigmento marrón como son la mucina y las glucoproteínas derivadas de las bacterias y epitelio de las vías biliares. [30,31]

Se han descrito diversos factores que afectan el vaciamiento vesicular [32], entre los cuales se mencionan:

- Enfermedad primaria vesicular, litiasis vesicular y microlitiasis
- Colecistitis crónica
- Trastornos metabólicos
- Cirrosis hepática
- Distrofia miotónica
- Denervación vesicular
- Síndrome de intestino irritable
- Dispepsia funcional
- Fármacos (anticolinérgicos, octreotide, calcioantagonistas, progestágenos, opioides)

Además de otros factores ya conocidos, como la sobresaturación de colesterol y el aumento de la nucleación, el deterioro de la motilidad vesicular es uno de los principales factores involucrados en la formación de cálculos. Dentro del grupo de los trastornos motores, los desordenes funcionales primarios de la vesícula biliar y del esfínter de Oddi, constituyen un aspecto importante a considerar. Son causados tanto por anormalidades metabólicas como por alteraciones primarias de la motilidad. Los desordenes funcionales del esfínter de Oddi comprenden anormalidades motoras tanto del esfínter pancreático como del biliar. La

disfunción vesicular y del esfínter de Oddi biliar produce formas similares de dolor. Los criterios diagnósticos clínicos de la disfunción motora vesicular y del esfínter de Oddi son episodios de dolor abdominal de moderada a severa intensidad, localizados en epigastrio e hipocondrio derecho de al menos 30 minutos de duración. Los desórdenes de motilidad vesicular son sospechados después que las anormalidades estructurales y enfermedad litiásica son descartadas. [32]

En respuesta a la ingesta de alimentos o a la administración de colecistocinina, la vesícula con litiasis en su interior se contrae menos que la vesícula sin cálculos. En modelos animales se demostró que el deterioro de la motilidad vesicular precede a la formación de cálculo. En humanos diversas situaciones clínicas donde existe deterioro de la motilidad vesicular cursan con mayor tasa de formación de cálculos. [33]

Ultrasonido abdominal

El ultrasonido abdominal tiene una sensibilidad para el diagnóstico de litiasis vesicular de 99 %, falsos negativos de aproximadamente 3 % y falsos positivos de alrededor del 2 %. Igualmente la ultrasonografía funcional para el estudio de la motilidad vesicular en pacientes con o sin litiasis vesicular es un método inocuo que permite la evaluación basal en ayuna y progresiva del vaciamiento vesicular ante un estímulo. [6]

Levosulpiride

Es el enantiómero levógiro de la sulpiride. Es decir, el isómero del sulpiride que desvía la luz polarizada hacia la izquierda. Esta configuración le confiere mayor afinidad por los receptores tipo 2 de la dopamina, por lo que tendrá mayor potencia de acción con dosis menores que la forma racémica (sulpiride). [34,35]

El mecanismo principal de acción de levosulpiride es por inhibición de los receptores tipo 2 de la dopamina (D2) localizados en la musculatura lisa del tracto gastrointestinal, como consecuencia, la acción de la dopamina sobre la inervación intrínseca del tracto gastrointestinal es antagonizada, favoreciéndose la acción del sistema colinérgico. El resultado es un incremento de la actividad motora del tracto digestivo mediado por la acción de la acetilcolina. Además de la potente actividad antagonista D2, levosulpiride posee también actividad agonista sobre los receptores tipo 4 de la serotonina (5HT4). Estos receptores se

hallan localizados en las terminaciones presinápticas de las neuronas colinérgicas del plexo mientérico. La activación de estos receptores resulta en un incremento en la liberación de acetilcolina que a su vez estimulará la actividad motora intestinal. El resultado final de la acción dual del levosulpiride sobre el tracto digestivo es un incremento en el vaciamiento gástrico, así como, del vaciamiento de la vesícula biliar. [36, 38]

Dosis de 25 mg de levosulpiride oral tres veces al día han demostrado una reducción significativa en el tiempo de vaciamiento gástrico en sujetos sanos, en pacientes con dispepsia funcional y en pacientes con gastroparesia diabética. Así mismo, 25 mg tres veces al día de levosulpiride reducen significativamente el tiempo de vaciamiento de la vesícula biliar en pacientes con dispepsia funcional. Estos efectos son similares a los que se obtienen con dosis terapéuticas de cisapride o domperidona. Tal y como cabe esperar, por su acción antagonista D2, levosulpirude, también ha demostrado tener efecto antiemético. Además del efecto sobre la motilidad digestiva, también se ha descrito que levosulpiride podría reducir la sensibilidad del estómago en pacientes con dispepsia funcional que tienen una sensibilidad gástrica aumentada, un efecto que no depende de cambios en el tono del estómago. Tras la ingesta de levosulpiride, se alcanza un pico de concentración plasmática máxima a las 3 horas. La semivida de eliminación del fármaco varía entre 4 y 12 h. Su eliminación se produce por vía renal sin que se metabolice ni se modifique en el organismo. La biodisponibilidad del fármaco es de un 30% si se administra vía oral y cercana al 100% cuando se usa la vía endovenosa. [39-41]

Eficacia clínica de levosulpiride

Levosulpiride está aprobado para el tratamiento de la dispepsia funcional. Diversos estudios doble ciego y aleatorizados han investigado el efecto de levosulpiride sobre los síntomas digestivos en la dispepsia funcional. Esta disminución es significativamente mayor que la que se produce en respuesta a placebo. Levosulpiride mejora la mayoría de los síntomas dispépticos: epigastralgia, nauseas, distensión abdominal, aerofagia, así como, el bienestar global del paciente. Estudios comparativos aleatorizados, doble ciego, de levosulpiride con otros fármacos antagonistas dopaminérgicos como domperidona o metoclopramida, han mostrado que levosulpiride parece tener un efecto superior en la reducción de la intensidad de los síntomas dispépticos y en el tiempo necesario para alcanzar este efecto. Además, la

mejoría en los síntomas producida por el tratamiento con levosulpiride también se asocia a una mejoría de la calidad de vida de los pacientes con dispepsia funcional, un efecto similar al que se obtendría con cisapride. En pacientes con gastroparesia diabética levosulpiride ha mostrado un efecto superior a placebo sobre las nauseas, vómitos, malestar epigástrico y pirosis. En pacientes con nauseas y vómitos de otro origen, como los inducidos por tratamiento antineoplásico, o los vómitos postquirúrgicos, levosulpiride ha mostrado una eficacia similar a la de otros fármacos antagonistas D2. [42,43]

Perfil de seguridad

En estudios preclínicos utilizando dosis superiores a las terapéuticas recomendadas no se han observado reacciones de toxicidad que puedan relacionarse con el principio activo. A dosis muy elevadas se pueden producir reacciones de tipo neuroléptico como somnolencia, postración y temblores en los animales estudiados. Los estudios de teratogenidad han resultado negativos. [43-45]

Datos clínicos

Se ha evaluado la tolerabilidad de levosulpiride en más de 3.000 sujetos en los diversos ensayos clínicos realizados. En general, la frecuencia de efectos adversos reportados es del 11–13 %, aunque solamente ha sido necesario suspender el tratamiento en menos del 1% de los sujetos tratados. En estudios comparativos entre levosulpiride, metoclopramida, domperidona y placebo, la frecuencia de efectos adversos reportada con los distintos tratamientos fue similar. [44,45]

Los efectos adversos más frecuentes durante el tratamiento con levosulpiride son: ginecomastia, galactorrea, que son debidos a un incremento en la concentración de prolactina por la inhibición de los receptores dopaminérgicos en la adenohipófisis. Sin embargo, los efectos neurolépticos como la somnolencia y la sedación, que son frecuentes a dosis altas (50 mg tres veces al día), son poco frecuentes a la dosis terapéutica recomendada. No se han comunicado casos de alteraciones del ritmo cardiaco, ni prolongación del intervalo Q-T en los pacientes tratados con levosulpiride. [44-46]

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar la eficacia de levosulpiride sobre la motilidad vesicular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con neuropatía autonómica que acuden a Consulta de Medicina Interna y Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas, en un período de 12 meses.

Objetivos Específicos

- Determinar volumen vesicular en ayunas, volumen a los 18, 24 y 30 minutos, volumen residual, fracción de eyección y tiempo de máxima contracción vesicular
- Determinar volumen vesicular en ayunas, volumen a los 18, 24 y 30 minutos, volumen residual, fracción de eyección y tiempo de máxima contracción vesicular, posterior a la administración de levosulpiride
- Relacionar cambios de la motilidad vesicular con la administración de levosulpiride.

Hipótesis

La motilidad vesicular de los pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 complicada con neuropatía autonómica mejorará después de la ingesta de levosulpiride.

Aspectos éticos

La inclusión de los pacientes implicó el consentimiento escrito después de haber sido debidamente informados del estudio, según los principios de la Declaración de Helsinki. Este estudio y su consentimiento fueron sometidos a revisión y recibieron la aprobación del Comité de Bioética del Hospital Universitario de Caracas. (Anexos)

MÉTODOS

Tipo de Estudio

El estudio fue prospectivo, cuasiexperimental, descriptivo y transversal

Población y Muestra

La población estuvo constituida por 1530 pacientes diabéticos tipo 2 que acudieron a la consulta de Medicina Interna y Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas, en el periodo comprendido entre octubre 2014 hasta octubre 2015.

De estos 1530 pacientes se seleccionaron 145 pacientes con diagnóstico de neuropatía (periférica y autonómica). Posteriormente, se escogió una muestra intencional de 16 pacientes con neuropatía autonómica demostrada por prueba de Rines Valcardi. Esta muestra se consideró representativa de la población descrita, a través de la formula por la población finita con un 95% de confiabilidad, como sigue a continuación:

$$\mathbf{n: N/e^2(N-1)+1}$$

n: Tamaño de la muestra

N: población

e: error estimado (0,05)

$n: 145/(0,05)^2(145-1)+1$

n: 16

Criterios de inclusión:

- Edad comprendida entre 18 y 90 años
- Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con neuropatía autonómica demostrada por prueba de Rines Valcardi
- Paciente con vesícula in situ

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 o mayores de 90 años
- Volumen vesicular en ayunas menor de $13cm^3$
- Litiasis vesicular
- Colecistitis aguda

- Ictericia obstructiva
- Antecedente de cirugía biliodigestiva
- Pacientes que ingieran medicamentos que alteren la motilidad vesicular (antiespasmódicos, somatostatina, estrógeno y fibratos: gemfibrozil)
- Obesidad (IMC>30kg/$m^{2)}$
- Negarse a participar en la investigación o rehusar a firmar el formato de consentimiento. (Anexos)

Variables

- Dependientes**:**
    - Variables de motilidad vesicular: volumen vesicular en ayuna, volumen a los 18, 24 y 30minutos, volumen residual, fracción de eyección y tiempo de máxima contracción vesicular (ver tabla de operacionalización de variables dependientes en anexos)

- Independientes**:**
    - Diabetes mellitus tipo 2
    - Neuropatía autonómica: se utilizó como instrumento diagnóstico la prueba de Rines Valcardi [47, 48] (ver etapa de inclusión en procedimientos y técnicas)

Procedimientos y técnicas

Etapa de inclusión – Determinación de neuropatía autonómica

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y ya tenían diagnóstico clínico de neuropatía periférica fueron referidos a la Unidad de Electrofisiología, Ergometría y Rehabilitación del Hospital JM de los Ríos, para ser sometidos a la prueba de Rines Valcardi y así confirmar objetivamente el diagnóstico de neuropatía autonómica. Esta etapa de inclusión tuvo una duración de 8 meses.

- Prueba de Rines Valcardi: método clínico donde se determinaron alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardiaca a través de mediciones con un

electrocardiógrafo. El paciente en condiciones de reposo fue colocado en decúbito supino y conectado a un electrocardiógrafo. Se realizó registro electrocardiográfico en derivación DII hasta obtener 15 intervalos R-R en reposo, inspiración profunda, espiración profunda, valsalva, masaje del seno carotideo. Entre cada fase se estableció un período de reposo de tres minutos. Posteriormente se determinó la diferencia entre el R-R (medido en milímetros) más largo y el R-R más corto en cada fase, para posteriormente sumarse, obteniéndose una puntuación total. Puntuaciones <15 son indicativas de Neuropatía Autonómica. Sensibilidad: 60,9% y especificidad: 86,6%. [47,48]

Fases del estudio

Estado basal – pre-levosulpiride:

- Los pacientes fueron citados, en condición de ayuno de 8 horas
- Se procedió a realizar el ultrasonido abdominal y se determinó el volumen vesicular en ayuna
- Se administraron 250ml vía oral de la formula polimérica alta en grasas (contiene: proteínas 14,8 gr, grasas 22,1 gr y carbohidratos 25 gr, para un total de 355 Kcal)
- Se determinó el volumen vesicular a intervalos de 18, 24 y 30 minutos

Estado definitivo – post-levosulpiride:

- Posterior a un intervalo de siete días, los pacientes fueron citados nuevamente en condición de ayuno de 8 horas. Se les realizó nuevamente el ultrasonido abdominal y determinó volumen vesicular en ayuna
- Luego se administró levosulpiride 25mg vía oral con 250ml de agua y se esperaron 30 minutos
- Se administraron 250ml vía oral de la formula polimérica alta en grasas
- Se determinó el volumen vesicular a intervalos de 18, 24 y 30 minutos

Tratamiento estadístico

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables de escala continua. En el caso de las variables de escala nominal, se calculó sus frecuencias y porcentajes.

RESULTADOS

Ingresaron al estudio 16 pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico de diabetes mellitus tipo 2 con neuropatía autonómica demostrada por prueba de Rines Valcardi. De ellos, 11 (68,75%) pertenecían al género femenino y 5 (31,25%) al masculino. Las edades estuvieron comprendidas entre 65 y 83 años, promedio de 75años +/- 5,64 años. (Tabla Nº1)

En la fase basal o pre-levosulpiride se cuantificó la media del volumen vesicular basal o en ayunas (43,39cm^3) y posteriormente postprandial a los 18 minutos (39,01cm^3), 24 minutos (32,28cm^3) y 30 minutos (22,86cm^3). Se evidenció disminución progresiva del volumen vesicular promedio. Al comparar el volumen basal con los volúmenes a los 18, 24 y 30 minutos se obtuvo que a partir de los 24 minutos hubo diferencia significativa. (p=0,001) (Gráfico Nº1). Además se determinaron: volumen residual 21,80cm^3 y fracción de eyección 40,18%.

En la fase post-levosulpiride se cuantificó la media del volumen vesicular basal o en ayunas (35,82cm^3) y posteriormente a los 18 minutos (29,88cm^3), 24 minutos (21,28cm^3) y 30minutos (14,02cm^3). Se evidenció disminución progresiva del volumen vesicular. Al comparar el volumen basal con los volúmenes a los 18, 24 y 30 minutos se observó que a partir de los 24 minutos hubo diferencia significativa. (p=0,001) (Gráfico Nº2). Además se determinaron: volumen residual 20,52cm^3 y fracción de eyección 53,50%.

Posteriormente, se evidenció que al comparar la media de los volúmenes basales de la fase pre-levosulpiride (43,39cm^3) con la fase post-levosuolpiride (35,82cm^3) no hubo diferencia significativa (p>0,001). Sin embargo, al comparar la media de los volúmenes de la primera fase a los 18 minutos (39,01cm^3), 24 minutos (32,28cm^3) y 30 minutos (22,86cm^3) con la media de los volúmenes de la segunda fase post-levosulpiride a los 18 minutos (29,88cm^3), 24 minutos (21,28cm^3) y 30 minutos (14,02cm^3) respectivamente, hubo diferencia significativa en cada una de ellas. (p=0,001)

Así mismo, al comparar la media del volumen residual obtenido en la primera fase (21,80cm^3) con la segunda fase o post-levosulpiride (20,50cm^3), se observó disminución del volumen residual, sin embargo no hubo diferencia estadísticamente significativa. (p>0,001) (Gráfico Nº3).

Al comparar la media de la fracción de eyección de la primera fase (40,18%) con la segunda fase o post-levosulpiride (53,50%), se observa una disminución estadísticamente significativa. (p=0,001) (Gráfico Nº4)

DISCUSIÓN

Se evidenció que el volumen vesicular en ayuna en sujetos diabéticos fue significativamente mayor que el descrito en sujetos sanos. Esto es igual a lo publicado en un estudio previo realizado por Hams et al, donde se comparó el volumen vesicular en ayuna de pacientes diabéticos con un grupo control. [6, 18]

Así mismo, se observó que el volumen vesicular a los 30 minutos y volumen residual también fueron significativamente mayores en sujetos con diabetes mellitus con neuropatía autonómica. Estos resultados se correlacionan con estudios publicados por Kayacetin et al, sobre motilidad vesicular en diabéticos con neuropatía autonómica y periférica, donde se demostró que en ambos subgrupos hubo aumento significativo del volumen vesicular al compararlo con el grupo de sujetos sanos. [49]

Al comparar el volumen vesicular cuantificado a los 30 minutos de la fase pre-levosulpiride con los obtenidos en la fase post-levosulpiride se evidenció una disminución estadísticamente significativa. Esto denota un aumento en el vaciamiento del contenido vesicular post-tratamiento. Cabe destacar, que ya se han publicado estudios sobre otras drogas que buscan reducir el volumen vesicular, uno de los más destacados es la publicación de Kapicloglu et al, que demostró que cisapride redujo el volumen vesicular en pacientes diabéticos. Así mismo, se publicaron otras investigaciones de Catnach et al, donde se demostró que la eritromicina puede reducir el volumen vesicular a los 30 minutos postprandiales pero se describieron efectos secundarios y su acción producía alteraciones en el volumen vesicular por periodos de hasta 30 días. [21,50]

En cuanto a la fracción de eyección, se observó disminución significativa en todos los pacientes diabéticos con neuropatía. Estos resultados se corresponden a los descritos por Hams et al, donde se muestra que en los pacientes diabéticos se registra una disminución de la fracción de eyección, pero en los pacientes con neuropatía autonómica se produce una marcada reducción de la misma, lo que se traduce en estasis del contenido vesicular y mayor riesgo de formación de cálculos, especialmente de colesterol. [18]

En este estudio se demostró que posterior a la administración de levosulpiride se produjo un aumento significativo de la fracción de eyección. Esto se traduce en un fármaco que es capaz de mejorar la motilidad vesicular en pacientes con diabetes y neuropatía. Este resultado se corresponde con estudios anteriores, la mayoría experimentales, donde se utilizaron fármacos que buscaban mejorar la fracción de eyección vesicular, destacandose estudios previos publicados por Marzio et al y también por Pauletzki et al, donde se utilizaron: hormonas como ceruletide y motilina, drogas colinomiméticas tales como bethanecol y prostigmina, así como, drogas con efecto similar a la motilina (*like-motilin*) como la eritromicina. Es importante resaltar que la mayoría de estas drogas tuvieron poca aplicabilidad clínica debido a su corta vida media, vía de administración y efectos secundarios. Sin embargo, en estudios más recientes se utilizaron drogas con actividad excitatoria sobre la musculatura de la pared vesicular, específicamente la publicación de Xynos et al, donde se administró cisapride a sujetos sanos para mejorar la fracción de eyección, y al demostrarse este efecto se realizaron estudios en diabéticos, como es la publicación de Kapicloglu et al, donde se demostró que cisapride vía oral en dosis de 10mg produce disminución de la fracción de eyección en pacientes diabéticos con neuropatía.[18, 20, 21, 51]

El tiempo de máxima contracción vesicular tanto en la fase pre como post-levosulpiride fue a los 24 minutos. Este resultado permite inferir que en la fase post-levosulpiride se aumentó la fracción de eyección por mejoría de la capacidad de contracción vesicular permitiendo mejorar el vaciamiento vesicular, pero no hubo aceleración o disminución en el periodo de tiempo de máxima contracción vesicular ya que se produce a partir de los 24 minutos postprandiales y se mantiene hasta los 30 minutos. Por tanto, se evidencia que levosulpiride permite aumentar la fracción de eyección y mejorar el vaciamiento vesicular sin modificar el tiempo de inicio de máxima contracción vesicular. En estudios anteriores sobre motilidad vesicular en diabéticos no se describe el tiempo de inicio de máxima contracción vesicular. [18, 21, 49]

La utilización de una formula polimérica de alto contenido en grasa, no modificó los resultados esperados en la fase prelevosulpiride, si se compara con otras bebidas documentadas en estudios previos y con el uso de sustancias endovenosas como la colecistocinina y ceruletide para estimular la contracción vesicular. [16, 23]

CONCLUSIONES

- El volumen vesicular en ayuna, a los 18, 24 y 30 minutos postprandiales en sujetos diabéticos con neuropatía fue significativamente mayor que el descrito en sujetos sanos
- La fracción de eyección vesicular esta disminuida de forma significativa en pacientes diabéticos con neuropatía
- La administración de levosulpiride produjo disminución significativa del volumen vesicular postprandial a los 18, 24 y 30 minutos
- Se produjo aumento estadísticamente significativo de la fracción de eyección vesicular posterior a la administración de levosulpiride
- El tiempo de máxima contracción vesicular fue a los 24 minutos
- La administración de levosulpiride mejoró la motilidad vesicular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con neuropatía autonómica

Recomendaciones

- Se recomienda la determinación rutinaria del volumen vesicular en ayuna mediante el método elipsoide con ultrasonido abdominal, a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con neuropatía autonómica
- Se recomienda el uso de la formula polimérica alta en grasas en dosis única para la determinación de los volúmenes postprandiales
- Se recomienda el tratamiento con levosulpiride a pacientes con aumento del volumen vesicular en ayuna o disminución de la fracción de eyección vesicular, ya que favorece la motilidad vesicular y por tanto disminuye el estasis del contenido vesicular y el riesgo de formación de litiasis vesicular

REFERENCIAS

1. Tesfaye S, Chaturvedi Nish, Eaton S, et al. for the EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. N Engl J Med 2005;352:341-50

2. Zochodne DW. Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: manifestations and mechanisms. Muscle Nerve 2007; 36: 144-166

3. Vinik A, Mehrabyan A. Diabetic Neuropathies. Med Clin N Am 2004; 88:947-999

4. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. Diabetes Care 2004;27:2942-2947

5. Unger J, Eliot Cole B. Recognition and management of diabetic neuropathy. Prim Care Clin Office Pract 2007; 34: 887-91

6. Porticasa P, Moscheta A, Colecchia A. Measurement of gallbladder motor function by ultrasonography: toward standarization. Dig Liver Dis. 2003;35:56-61

7. Pedroza L. Diabetic Neuropathies: classification and diagnosis. Rev Med Clin 2009; 20(5) 681-686

8. Ma J, Rayner CK, Jones KL. Diabetic gastroparesis: diagnosis and management. Drugs. 2009;69:971–86

9. Hasler WL. Gastroparesis: symptoms, evaluation, and treatment. Gastroenterol Clin North Am. 2007;36:619–4

10. Serra J. Levosulpiride en el manejo de la dispepsia funcional y gastroparesia. Gastroenterol Hepatol. 2010;33(8):586–590

11. Apstein MD, Carey MC. Pathogenesis of cholesterol gallstones: a parsimonius hypothesis. Eur J Clin Invest, 1996;26:343-352

12. Takahashi M, Tsuboyama-Kasaoka N, Nakatani T. Fish oil feeding alters liver gene expressions to defent against PPAR alpha activator and ROS production. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2002;282:338-48

13. Katz M. Bilirrubin, gallstone, and mendelian randomization. JAMA Inter Med. 2013:173(13):1229

14. Kishk SM, Darweesh R, Doods. Sonographic evaluation of resting gallbladder volume and postprandial emptying in patiens with gallstone. Acta Radiol 1990;31(6):591-96

15. Stolk M, Van Erpecum K, Van Berge G. Gallbladder volume and contraction measured by sum of cylinders method compared with ellipsoid and area length methods. J Clin Ultrasound. 1991;19(6):341-9

16. Wedmann B, Schmidt G, Wegener M. Sonographic evaluation of gallbladder kinetics: in vitro and in vivo comparison of different methods to assess gallbladder emptying. Lancet 1992;339(8788):269-71

17. O Donnell L, Wilson P, Guest P. Indomethacin and postprandial gallbladder emptying. Am J Gastroenterol. 1996;91(11):2391-4

18. Hahm JS, Park JY, Park G. Gallbladder motility in diabetes mellitus using real time ultrasonography. Dig Dis Sci 1997;42(7):1495-500

19. Agarwal DK, Sharma B, Dhiman R. Effects of endoscopic sphincterotomy on gallbladder motility. Acad Radiol 1998;5(2):115-8

20. Xynos E, Tsiaoussis J, Epanomeritakis E. Effect of oral cisapride on gallbladder emptying during fasting and postpradial states. Hepatogastroenterology 1998;45(23):1410-4

21. Kapicioglu S, Senturk O, Bambul N, Ilgun K. Action of cisapride on gallbladder contraction in patiens with diabetes mellitus. Hepatogastroenterology 1998;45(23):1410-4

22. Di Claudia A, Wang D, Ponticasa A. Gallbladder motor function. Dig Liver Dis 2003;35(3):56-61

23. Sengupta S, Modak P, Mc Cauley N. Prokinetic effect of alpha adrenergic antagonist, and beta adrenergic antagonist on gall bladder motility in humans with gall stone disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007;19(7):581-3

24. Mangiameli A, Brogna A, Catanzaro R. Levosulpiride versus domperidone in the treatment of functional dispepsia. Aliment Phamacol Ther

25. Arienti V, Corazza GR, Sorge M. The effects of Levosulpiride on gastric and gallbladder emptying in functional dispepsia. Aliment Pharmacol Ther.1994;8(6):631-8

26. Dhiman RK, Phanish MK, Chawla YK. Gallbladder motility and lithogenicity of bile in patients with cholecholithiasis after endoscopic sphincterotomy. J Hepatol. 1997;26(6):1300-5

27. Nieves M, Ganoa Y, Franco A. Estudio de la contracción vesicular en pacientes con colelitiasis asintomática. Gen 1991; 43(2):143-44

28. Muñoz I, Rodríguez M, Louis C. Efectos de la esfinterotomía biliar endoscópica sobre la motilidad vesicular en pacientes con coledocolitiasis. Gen 2008; 62:172-74

29. Ballesteros H. Anatomía y embriología de la vesícula y vías biliares: En Torres J. Enfermedades de la vesícula y vías biliares. Mc Graw Hill Interamericana 2004;5-7

30. Torres J. Fisiología y fisiopatología del tracto biliar: En Torres J. Enfermedades de la vesícula y vías biliares. Mc Graw Hill Interamericana 2004;11-13

31. Sandler R, Everhart J, Donowitz M. The burden of selected digestive disease. Gastroenterology 2002; 122(5):1600-11

32. Mulholland M. Progress in understanding acalculous gallbladder disease. Gastroenterology 2001;120(5):570-72

33. Behar J, Corazziari E, Guelrud M. Functional Gallbladder and Sphinter of Oddi disorders. Gastroenterology 2006;130:1498-1509

34. Rossi F, Forgione A. Pharmacotoxicological aspects of levosulpiride. Pharmacol Res. 1995;31:81–94

35. Tonini M, De GR, Spelta V, et al. 5-HT4 receptors contribute to the motor stimulating effect of levosulpiride in the guinea-pig gastrointestinal tract. Dig Liver Dis. 2003;35:244–50

36. Corazza GR, Tonini M. Levosulpiride for Dyspepsia and Emesis: A Review of its Pharmacology, Efficacy and Tolerability. Clin. Drug Invest. 2000;12:151–62

37. Mansi C, Savarino V, Vigneri S, et al. Effect of D2-dopamine receptor antagonist levosulpiride on diabetic cholecystoparesis: a double-blind crossover study. Aliment Pharmacol Ther. 1995;9:185–9

38. Arienti V, Corazza GR, Sorge M, et al. The effects of levosulpiride on gastric and gall-bladder emptying in functional dyspepsia. Aliment Pharmacol.1994;8:631–8

39. Mansi C, Borro P, Giacomini M,et al. Comparative effects of levosulpiride and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:561–9

40. Corli O, Cozzolino A, Battaiotto L. Effectiveness of levosulpiride versus metoclopramide for nausea and vomiting in advanced cancer patients: a double-blind, randomized, crossover study. J Pain Symptom Manage. 1995;10:521–6

41. Distrutti E, Fiorucci S, Hauer SK, Pensi MO, Vanasia M, Morelli A. Effect of acute and chronic levosulpiride administration on gastric tone and perception in functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:613–22.

42. Corazza GR, Biagi F, Albano O, et al. Levosulpiride in functional dyspepsia: a multicentric, double-blind, controlled trial. Ital J Gastroenterol.1996;28:317–23

43. Mearin F, Rodrigo L, Perez-Mota A, et al. Levosulpiride and cisapride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia: a randomized, double-masked trial. Clin Gastroenterol Hepatol.2004;2:301–8

44. Mansi C, Savarino V, Vigneri S, et al. Gastrokinetic effects of levosulpiride in dyspeptic patients with diabetic gastroparesis. Am J Gastroenterol. 1995;90:1989–93

45. Sabbatini R, Federico M, Baldini L, Barbieri F, Maiolo MT, Silingardi V. A randomized, double-blind, cross-over study comparing a levosulpiride based and a metoclopramida based combination in the prevention of ProMECE-CytaBOM-induced emesis. Haematologica. 1995;80:416–20

46. Mucci A, Nolfe G, Maj M. Levosulpiride: a review of its clinical use in psychiatry. Pharmacol Res. 1995;31:95–101

47. Chacín L. Neuropatía Autonómica Diabética. Nuevo Método de Evaluación Diagnóstica. Arch del Hosp Vargas. 1981; XXIII, 3 – 4:17-41

48. Jatem E, Rojas C, Chacín L. Trabajo Especial de Investigación: Diagnóstico de la Neuropatía Autonómica Cardiovascular Diabética Mediante la Monitorización de la Frecuencia Cardíaca (RINES VALCARDI-MONITOR). Universidad Central de Venezuela; Caracas, 2008

49. Kayacetin E, Kisacol G, Kaya A, et al. Real-time sonography for screening of gallbladder motility in diabetic patients: relation to autonomic and peripheral neuropathy. Neuro Endocrinol Lett. 2003; 24(1):73-6

50. Catnach SM, Fairclough PD, Trembath RC, et al. Effect of oral erytromycin on gallbladder motility in normal subjects and subjects with gallstones. Gastroenterology. 1992; 102(6): 2071-6

51. Pauletzk J, Cicala M, Spengler U, et al. Gallbladder emptying during high dose cholecystokinin infusions. Effect in patients with gallstone disease and healthy controls. Scand J Gastroenterol. 1995; 30(2):128-32

ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE - PREVIA EXPLICACIÓN

Yo, _____, mayor de edad, titular de la CI:_____ hago constar que he sido informado sobre el trabajo de investigación: **EFECTOS DEL LEVOSULPIRIDE SOBRE LA MOTILIDAD VESICULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMPLICADA CON NEUROPATIA AUTONOMICA,** que está realizando el Residente de Gastroenterología: GABRIEL MEJÍAS, en el cual acepto participar voluntariamente luego de haber conocido los objetivos, métodos y desarrollo de la investigación.

Me reservo el derecho de retirarme de la investigación si esto lo decidiese posteriormente.

Firma del Paciente:_____Fecha:_____

Firma del Testigo:_____Fecha:_____

Firma del Investigador:_____Fecha:_____

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE CON CRITERIOS PARA SER ADMITIDO AL PROTOCOLO

El objetivo de este trabajo de investigación consiste en estudiar mediante la ultrasonografía abdominal cambios en la motilidad vesicular posterior a la ingesta de un suplemento calórico líquido (Pulmocare®) y su mejoramiento con el tratamiento farmacológico con Levosulpiride.

La determinación de los cambios en la vesícula se realizará mediante la ultrasonografía abdominal a intervalos de 18, 24 y 30 minutos. Así se obtendrán valores para calcular variables que permitirán conocer la repercusión del fármaco Levosulpiride.

BENEFICIOS

Los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con Neuropatía Autonómica podran recibir la dosis apropiada de Levosulpiride indicada para el tratamiento de las manifestaciones digestivas de la neuropatía. Simultaneamente, podrán conocer la repercusión del tratamiento sobre su motilidad vesicular. Los cambios que se detecten determinarán el tratamiento más adecuado en estos pacientes.

RIESGO O MALESTAR PREDECIBLE

Para la investigación se requerirá la realización de la ultrasonografía abdominal en forma sucesiva en intervalos de 0, 18, 24 y 30 minutos. El ultrasonido abdominal es un procedimiento no invasivo donde se aplica un gel conductor a base agua sobre el abdomen, se obtienen imágenes y realizan mediciones con un transductor de ultrasonido. Este procedimiento imagenológico no involucra riesgos para el paciente.

El fármaco (Levosulpiride) que se administrará a los pacientes es habitualmente indicado para el tratamiento de manifestaciones digestivas de la neuropatía autonómica, como la gastroparesia diabética y la dispepsia funcional. Su seguridad ha sido suficientemente comprobada. Los reportes de efectos secundarios son menores al 1%, siendo los más frecuentes: congestión mamaria, ginecomastia, disfonía, dolor abdominal tipo cólico, dismenorrea, metrorragia, galactorrea, sialorrea, somnolencia, diarrea, vértigo y fatiga; Cabe destacar, que durante la investigación se interrogará a los pacientes para identificar, suspender y/o tratar cualquiera de los efectos mencionados.

RESPONSABILIDADES

Aun con la obtención del consentimiento escrito, tal como consta la Declaración de Helsinki, la responsabilidad de la investigación clínica siempre recaerá sobre los investigadores y no sobre el paciente, conservando el paciente su derecho a retirar el permiso para la continuación de las investigaciones, si así lo deseara.

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha

Evaluación 1:

Evaluación 2:

Nombre y Apellido	Edad:	CI:	Teléfono

Volumen vesicular (ayuno):

Diámetros	Longitudinal	Transversal	Anteroposterior	x 0,52	Volumen
Fase 1					
Fase 2					

Volumen vesicular (18 minutos - postprandial):

Diámetros	Longitudinal	Transversal	Anteroposterior	x 0,52	Volumen
Fase 1					
Fase 2					

Volumen vesicular (24 minutos - postprandial):

Diámetros	Longitudinal	Transversal	Anteroposterior	x 0,52	Volumen
Fase 1					
Fase 2					

Volumen vesicular (30 minutos - postprandial):

Diámetros	Longitudinal	Transversal	Anteroposterior	x 0,52	Volumen
Fase 1					
Fase 2					

Efectos adversos: _____

TABLA DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DEPENDIENTES

Nombre de la Variable	**Definición**	**Nivel de Medición**	**Indicador**	**Valores de referencia*** **(6, 18)**
Volumen vesicular en ayuno	Medición de las tres dimensiones de la vesícula multiplicado por una constante (0.52) (fórmula del método elipsoide), posterior a periodo de ayuna de 12 horas	Cuantitativa discreta	cm^3	21.90, DE: ±9.53
Volumen vesicular a los 18, 24 y 30 minutos	Medición a los 18, 24 y 30 minutos de las tres dimensiones de la vesícula, multiplicado por una constante (0.52) (fórmula del método elipsoide).	Cuantitativa discreta	cm^3	Volumen 30min: 10.76, DE: ±7.19
Volumen residual	Volumen que resulta de la diferencia entre el volumen en ayunas y volumen obtenido a los 30 minutos del periodo postprandial	Cuantitativa discreta	cm^3	11.14
Fracción de Eyección	Porcentaje de vaciamiento vesicular. Se calculará mediante la ecuación: 1- (Vol. residual/Vol. ayuna) x 100	Cuantitativa discreta	%	42.75 DE: ±19.37

Tabla 1
Características de la muestra

Variables	Estadística	
n	16	
Edad (años)	75 ± 5	
Tiempo con DM (años)	15 ± 3	
Barro Vesicular		
Si	11	68,8%
No	5	31,2%

Tabla 2
Fracción de eyección y volumen residual según fases

Variables	Fase I	Fase II	P
Volumen residual total (cc)	21,8 ± 13,2	20,5 ± 13,4	0,322
Fracción de eyección (%)	40,2 ± 7,5	53,5 ± 6,5	0,001

Gráfico Nº1
Volumen vesicular pre-levosulpiride

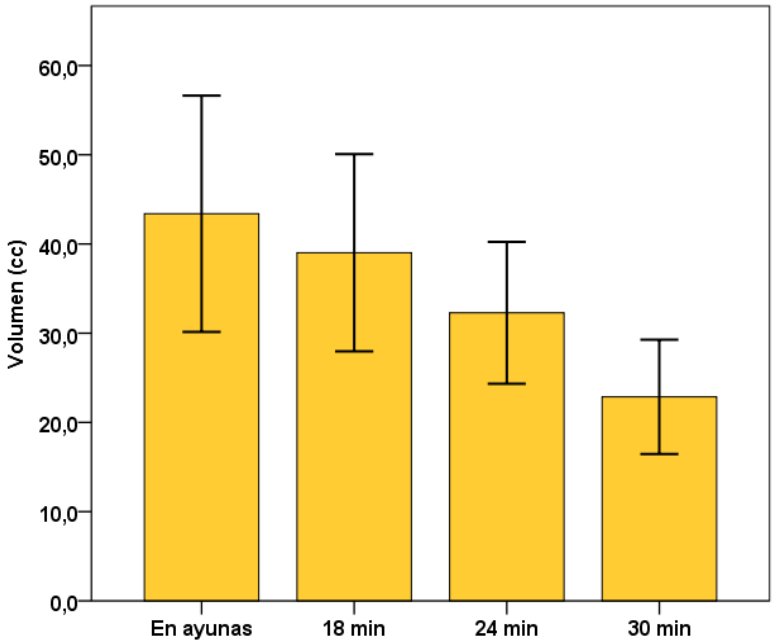


Gráfico Nº2
Volumen vesicular post-levosulpiride

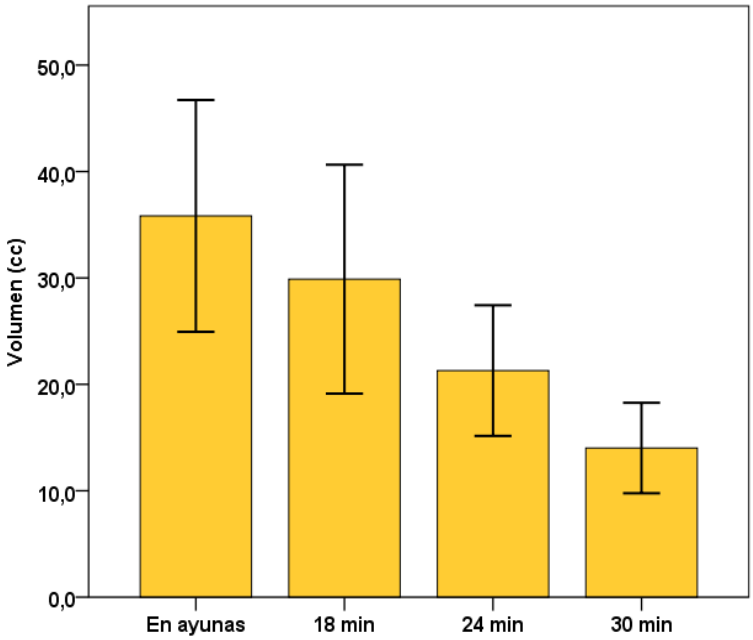


Gráfico Nº3
Volumen residual pre y post-levosulpiride

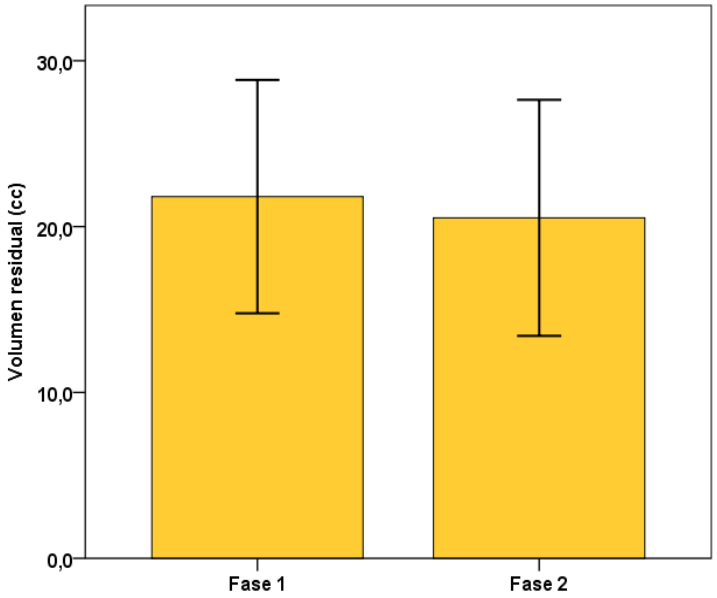


Gráfico Nº4
Fracción de eyección pre y post-levosulpiride

