

Efectos del Levosulpiride sobre la motilidad vesicular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 complicada con neuropatía autonómica

Autores Cesar Louis Pérez¹ , Gabriel Mejías Amatima²

Afiliación 1 Gastroenterólogo. Profesor de medicina. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Hospital Universitario de Caracas.
2 Gastroenteróloga. Servicio y Catedra de Clínica Gastroenterológica. Hospital Universitario de Caracas.

Autor de Correspondencia: Dr. Cesar Louis Pérez. Hospital Universitario de Caracas. Correo: cesarlouismd@gmail.com ORCID: [0000-0002-2218-0167](https://orcid.org/0000-0002-2218-0167)

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2021; 75(1): 7-12.

© Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Caracas, Venezuela- ISSN 2477-975X.

Fecha de recepción: 24/01/2021

Fecha de revisión: 14/02/2021

Fecha de Aprobación: 24/02/2021

Resumen

Objetivo: determinar los efectos de levosulpiride sobre la motilidad vesicular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con neuropatía autonómica. **Métodos:** 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 43,39cm³. posterior a la administración de levosulpiride se observó disminución significativa del volumen vesicular los 18 minutos (39,01cm³), 24 minutos (32,28cm³) y 30 minutos (22,86cm³). se determinó volumen residual (20,52cm³) 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 clave: diabetes mellitus, neuropatía autonómica, motilidad vesicular, levosulpiride.

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

Summary

Objective: To determine the effects of levosulpiride on vesicular motility in patients with type 2 diabetes mellitus with autonomic neuropathy. **Methods:** descriptive, prospective, transversal

Louis C, Mejías G. Efectos del Levosulpiride sobre la motilidad vesicular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 complicada con neuropatía autonómica. Revista GEN. 2021; 75(1): 7-12.

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.

Key words: diabetes mellitus, autonomic neuropathy, vesicular motility, levosulpiride.

Introducción

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 estímulo 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.

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.

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 fórmula por la población finita con un 95% de confiabilidad, como sigue a continuación:

$$n: N/e^2(N-1)+1$$

n: Tamaño de la muestra

N: población

e: error estimado (0,05)

$$n: 145/(0,05)^2(145-1)+1 \quad n: 16$$

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 13cm³.

- 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/m²).
- Negarse a participar en la investigación o rehusar a firmar el formato de consentimiento.

Variables

- Dependientes:
 - Variables de motilidad vesicular: volumen vesicular en ayuna, volumen a los 18, 24 y 30 minutos, volumen residual, fracción de eyección y tiempo de máxima contracción vesicular
- Independientes:
 - Diabetes mellitus tipo 2 o Neuropatía autonómica: se utilizó como instrumento diagnóstico la prueba de Rines Valcardi^(7,8) (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%.^(7,8)

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) (9)
- Se determinó el volumen vesicular a intervalos de 18, 24 y 30 minutos (9)

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

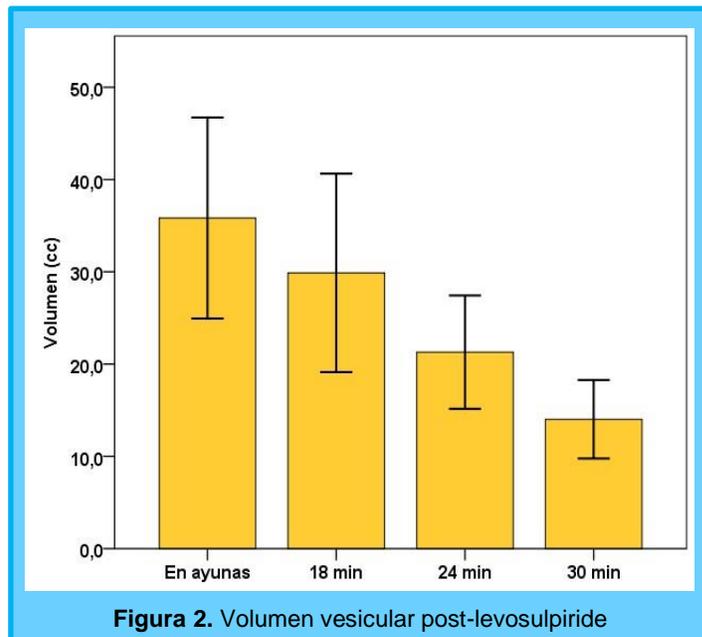
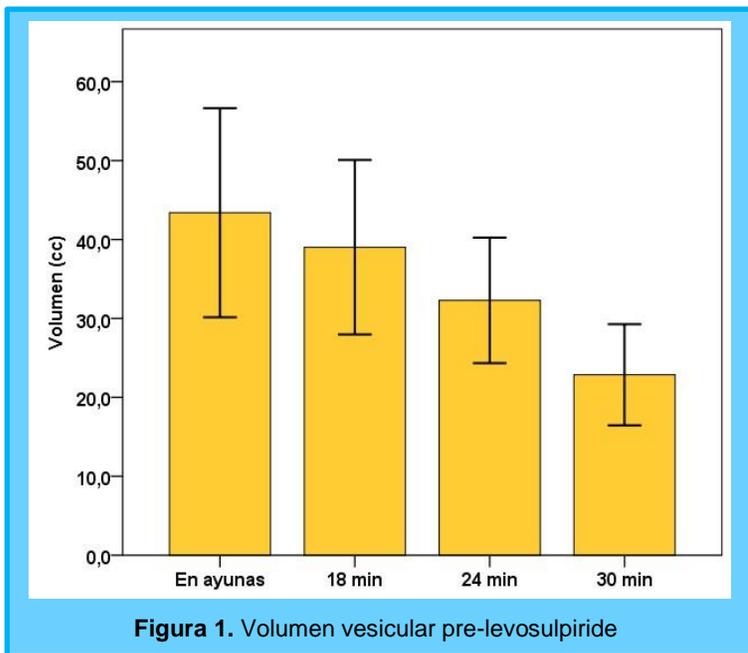
Ingresaron al estudio 16 pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico de diabetes mellitus tipo 2 con neuropatía autonómica demostrada por prueba de Rines Valcardi. De ellos, 11 (68,75%) pertenecían al género femenino y 5 (31,25%) al masculino. Las edades estuvieron comprendidas entre 65 y 83 años, promedio de 75 años ± 5,64 años (Tabla 1).

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%

En la fase basal o pre-levosulpiride se cuantificó la media del volumen vesicular basal o en ayunas ($43,39\text{cm}^3$) y posteriormente postprandial a los 18 minutos ($39,01\text{cm}^3$), 24 minutos ($32,28\text{cm}^3$) y 30 minutos ($22,86\text{cm}^3$). 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. ($p=0,001$) (Figura 1). Además, se determinaron: volumen residual $21,80\text{cm}^3$ y fracción de eyección $40,18\%$.

($14,02\text{cm}^3$) respectivamente, hubo diferencia significativa en cada una de ellas ($p=0,001$).



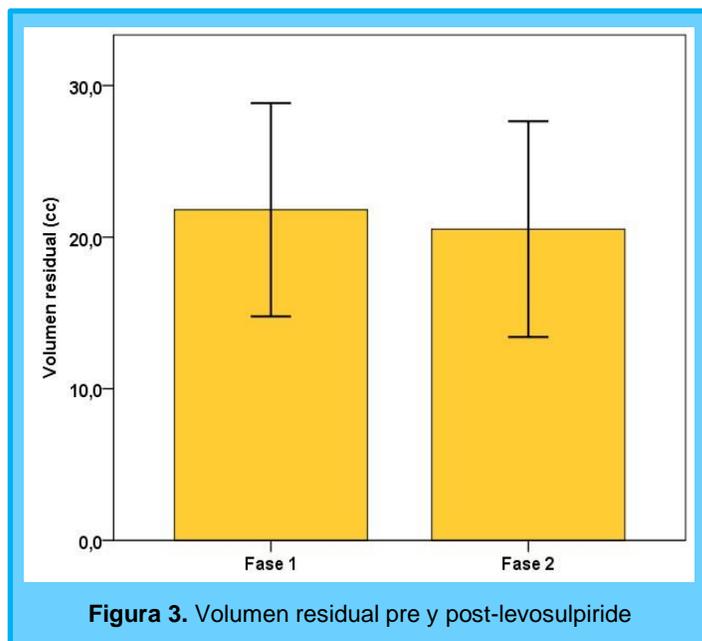
Así mismo, al comparar la media del volumen residual obtenido en la primera fase ($21,80\text{cm}^3$) con la segunda fase o post-levosulpiride ($20,50\text{cm}^3$), se observó disminución del volumen residual, sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p>0,001$) (Figura 3).

En la fase post-levosulpiride se cuantificó la media del volumen vesicular basal o en ayunas ($35,82\text{cm}^3$) y posteriormente a los 18 minutos ($29,88\text{cm}^3$), 24 minutos ($21,28\text{cm}^3$) y 30 minutos ($14,02\text{cm}^3$). 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 ($p=0,001$) (Figura 2). Además, se determinaron: volumen residual $20,52\text{cm}^3$ y fracción de eyección $53,50\%$ (Tabla 2).

Tabla 2. Fracción de eyección y volumen residual según fases.

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

Posteriormente, se evidenció que al comparar la media de los volúmenes basales de la fase pre-levosulpiride ($43,39\text{cm}^3$) con la fase post-levosulpiride ($35,82\text{cm}^3$) no hubo diferencia significativa ($p>0,001$). Sin embargo, al comparar la media de los volúmenes de la primera fase a los 18 minutos ($39,01\text{cm}^3$), 24 minutos ($32,28\text{cm}^3$) y 30 minutos ($22,86\text{cm}^3$) con la media de los volúmenes de la segunda fase post-levosulpiride a los 18 minutos ($29,88\text{cm}^3$), 24 minutos ($21,28\text{cm}^3$) y 30 minutos



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 ($p=0,001$) (Figura 4).

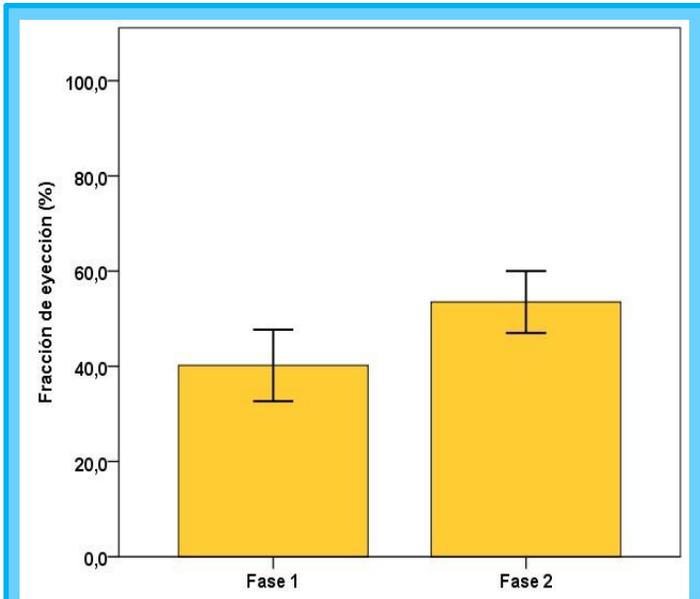


Figura 4. Fracción de eyección pre y post-levosulpiride

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 Hahm et al, donde se comparó el volumen vesicular en ayuna de pacientes diabéticos con un grupo control^(6,10).

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⁽¹¹⁾.

Al comparar el volumen vesicular cuantificado a los 30 minutos de la fase prelevosulpiride 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 Kapiçoglu 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^(12,13).

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 Hahm 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⁽¹⁰⁾.

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, destacándose 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 Kapiçoglu et al, donde se demostró que cisapride vía oral en dosis de 10 mg produce disminución de la fracción de eyección en pacientes diabéticos con neuropatía^(10,12,14,15).

El tiempo de máxima contracción vesicular tanto en la fase pre como postlevosulpiride fue a los 24 minutos. Este resultado permite inferir que en la fase postlevosulpiride 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⁽¹⁰⁻¹²⁾.

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^(16,17).

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.

Clasificación del trabajo

AREA: Gastroenterología

TIPO: Neurogastroenterología

TEMA: Motilidad vesicular

PATROCINIO: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

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 standardization. *Dig Liver Dis*. 2003;35:56-61
7. Chacín L. Neuropatía Autonómica Diabética. Nuevo Método de Evaluación Diagnóstica. *Arch del Hosp Vargas*. 1981; XXIII, 3 – 4:17-41
8. 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
9. 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
10. Hahm JS, Park JY, Park G. Gallbladder motility in diabetes mellitus using real time ultrasonography. *Dig Dis Sci* 1997;42(7):1495-500
11. 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
12. Kapicioglu S, Senturk O, Bambul N, Ilgun K. Action of cisapride on gallbladder contraction in patients with diabetes mellitus. *Hepatogastroenterology* 1998;45(23):1410-4
13. Catnach SM, Fairclough PD, Trembath RC, et al. Effect of oral erythromycin on gallbladder motility in normal subjects and subjects with gallstones. *Gastroenterology*. 1992; 102(6): 2071-6
14. Xynos E, Tsiaoussis J, Epanomeritakis E. Effect of oral cisapride on gallbladder emptying during fasting and postprandial states. *Hepatogastroenterology* 1998;45(23):1410-4
15. 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
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. 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.