



11205
89

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO EN CARDIOLOGÍA

EVALUAR LA FUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA EN ENFERMOS CON ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO Y NEFROPATÍA DIABÉTICA SOMETIDOS A DIÁLISIS PERITONEAL Y PRETRATADOS CON BROMOCRIPTINA, MEDIANTE GAMAGRAFÍA CON SPECT/TC 99M TETROFOSMIN SINCRONIZADO.

PRESENTA:

DR. FRANCISCO ORTEGA CHÁVEZ.

TUTOR: DR. JOSÉ ALBERTO ORTEGA RAMÍREZ.

ASESOR: DRA ALMA GABRIELA VALENZUELA FLORES.

DR. JOSÉ PASCUAL PÉREZ CAMPOS.

DICIEMBRE 2007

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. RUBEN ARGÜERO SÁNCHEZ
Director del hospital de Cardiología.

DR. HECTOR LOZANO DE LOS SANTOS
Subdirector Médico.

DR. RODOLFO CASTAÑO GUERRA
Coordinador del Curso de Cardiología Clínica.

DR. JUAN CARLOS NECOECHEA ALVA
Coordinador Clínico de Enseñanza e Investigación.

DR. ALONSO PEÑA GONZALEZ
Subjefatura de Enseñanza e Investigación.



DR- ALBERTO ORTEGA RAMÍREZ
Cardiólogo Nuclear – Tutor

DR. LUIS GARCIA LARA
Cardiólogo Clínico.
Presidente del Consejo Mexicano de Cardiología.

DR. JOSE PASCUAL PEREZ CAMPOS
Jefe de Medicina Nuclear



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRAD
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.**

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES

Por su apoyo incondicional, para mi realización como
Persona, Hijo, Padre, Esposo y Profesionista.

A MI ESPOSA

Por su comprensión y ayuda en todo momento.

A MI HIJO

Por su valioso tiempo y perdonar mi ausencia.

A MIS MAESTROS

Por las enseñanzas brindadas, de valor incalculable.

A MI TUTOR

Por su amistad, dedicación y apoyo profesional.

A MIS COMPAÑEROS

Que siempre me apoyaron en los momentos difíciles de esta carrera.

AGRADEZCO ESPECIALMENTE A LA **DRA. GABRIELA VALENZUELA**
POR SU COOPERACIÓN, TRABAJO Y APOYO DESINTERESADO.

INDICE :

| | página |
|------------------------------|--------|
| I. Antecedentes científicos | 1 |
| II. Justificación | 6 |
| III. Hipótesis | 7 |
| IV. Objetivos | 8 |
| V. Material y métodos | 9 |
| VI. Análisis estadístico | 14 |
| VII. Recursos | 15 |
| VIII. Consideraciones éticas | 15 |
| IX. Resultados | 16 |
| X. Discusión | 19 |
| XI. Conclusiones | 20 |
| Anexos | 21 |
| XII. Lista de referencias | 22 |

I. ANTECEDENTES.

La prevalencia de la neuropatía diabética varía entre un 7.5 - 50%, esté porcentaje aumenta conforme progresa la enfermedad.¹

La neuropatía cardíaca autonómica se presenta en más de un tercio de los enfermos y se acompaña de disminución de la función ventricular izquierda. La neuropatía autonómica incrementa la mortalidad porque disminuye la variabilidad de la frecuencia cardíaca lo que, representa un desequilibrio del sistema nervioso, con predominio del sistema nervioso simpático que a su vez; se asocia a muerte súbita, incremento de la mortalidad por infarto del miocardio y presencia de arritmias ventriculares. El método no invasivo más común para evaluar los reflejos cardiovasculares fue propuesto por Ewing y Clarke². Uno de los marcadores más promisorios, actualmente es la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) que se define como, la variación del intervalo RR entre los diferentes latidos cardiacos y de las frecuencias cardiacas consecutivas medida tanto por análisis en el dominio del tiempo como por análisis en el dominio de la frecuencia^{5,6}. Las alteraciones autonómicas cardiovasculares pueden ser diagnosticadas cuando: 1) la frecuencia cardíaca en reposo (después de 15 minutos) es igual ó mayor a 100 latidos/minuto; 2) falta variabilidad latido a latido en el trazo electrocardiográfico por lo menos en 10 latidos/minuto; 3) durante la maniobra de Valsalva, el radio entre el intervalo R-R más largo y el intervalo RR más corto es menor o igual a 1.10; 4) después de tomar la posición de pie, el radio entre los R-R del latido 30 y el del latido 15 \leq 1; 5) descenso de la presión sistólica igual o mayor a 30 mmHg al minuto de ponerse de pie.

La Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Norteamericana de marcapasos y Electrofisiología acordaron que la VFC muestra su mayor utilidad para: a) predecir el riesgo de un infarto agudo del miocardio y b) los signos tempranos de neuropatía diabética. El método del análisis espectral de la frecuencia cardiaca tanto en el dominio del tiempo y de la frecuencia permite determinar cuál es la influencia del sistema nervioso simpático y el sistema parasimpático sobre la modulación de la frecuencia cardiaca; es éste método, el más sensible para la detección temprana de neuropatía autonómica⁹. En enfermos con otras complicaciones asociadas a la diabetes como la uremia también se ha observado que la VFC tanto en el análisis espectral como en el dominio del tiempo se encuentra disminuida¹⁰. Es probable que esta neuropatía autonómica sea el resultado de enfermedades cardiovasculares co-existentes que contribuyen para el desarrollo de fibrilación ventricular y muerte súbita. La uremia causa cambios similares en la variabilidad de la frecuencia pero menos severos a los observados en los enfermos con diabetes¹¹⁻¹³. Algunos investigadores han encontrado niveles plasmáticos elevados de norepinefrina (NE) secundaria a activación del sistema nervioso simpático. La presencia de niveles plasmáticos elevados de norepinefrina y disfunción del sistema nervioso autónomo sugiere la presencia de órgano-resistencia a NE. La elevación de NE circulante es consecuencia del incremento tanto en la liberación de la NE como disminución de la captura de NE por las terminaciones nerviosas. Estos niveles elevados son responsables de la elevación de la resistencias vascular periférica, gasto cardíaco y presión de llenado del ventrículo izquierdo, lo cuál conduce a una disminución en la

distensibilidad miocárdica con aumento de la rigidez por alteración de la función diastólica del ventrículo izquierdo. Fármacos como la bromocriptina (un agonista presináptico de receptores D2) utilizado en el tratamiento de tumores hipofisarios prolactina - secretores, se considera como parte del tratamiento de microadenomas y macroadenomas. Existen datos que sugieren que la bromocriptina, disminuye la mortalidad cardiovascular en pacientes tratados con L-dopa, este efecto cardioprotector de la bromocriptina se ha atribuido a una reducción en la actividad simpática cardíaca, con disminución del riesgo potencial de arritmias ventriculares. Falk y colaboradores encontraron hasta un 50% de reducción de fibrilación ventricular y muerte súbita. La bromocriptina actúa sobre receptores dopaminérgicos presinápticos con inhibición de la liberación de norepinefrina, actividad simpática regulada centralmente.³⁴ Bromocriptina es capaz de reducir los niveles plasmáticos de NE, lo que sugiere que el control presináptico del control adrenérgico en las terminaciones nerviosas esta intacto. La utilización de bromocriptina es útil para interrumpir el bloqueo de la liberación de catecolaminas. El descenso de los niveles elevados de norepinefrina y el restablecimiento de la función del sistema nervioso autónomo podría revertir la resistencia a la acción de la norepinefrina²⁶⁻³² En pacientes pretratados con bromocriptina se ha encontrado efecto regulatorio sobre la actividad NaK-ATPasa e inhibe la acumulación de AMPc, actuando sobre el túbulo contorneado proximal, disminuyendo el efecto sobre los receptores AT₁, sin embargo no se ha encontrado un significado clínico de este efecto.³⁵ La bromocriptina se utiliza en dosis que van desde

1.25 hasta 20 mg en el tratamiento para adenomas hipofisarios y con estas dosis se reportan efectos adversos como náusea, vómito, constipación nasal transitoria y en algunos casos hipotensión arterial.³⁶ El propósito de utilizar la bromocriptina en enfermos con neuropatía diabética autonómica demostrada por alteraciones en la VFC tanto en el análisis espectral del tiempo como del espectro y uremia es con la finalidad de bloquear la liberación de las catecolaminas. Para determinar las anormalidades de la función diastólica del corazón, se utilizan métodos no invasivos como la ecocardiografía con Doppler que evalúa el patrón de velocidad de flujo (a nivel de la válvula mitral)¹⁵⁻²⁵. Las velocidades de llenado trans-mitral reflejan el gradiente de presión que existe entre la aurícula y el ventrículo izquierdo durante la diástole²⁶. Las mediciones empleadas para evaluar la función diastólica incluyen: a) El tiempo de relajación isovolumétrica (IVRT: el tiempo desde el cierre valvular aórtico hasta la apertura valvular mitral), b) La relación de las ondas de llenado temprano (E) y auricular (A), c) El tiempo de desaceleración de la onda E (TD: tiempo desde el máximo de la velocidad E hasta cero). Cuando existen alteraciones de la relajación, se encuentran prolongados tanto el IVRT (>100 ms) y el tiempo de desaceleración es >250 a 300 ms (tiempo en que se igualan la presión auricular con la presión ventricular). Existe una onda A prolongada compensatoria (A) y una onda E disminuida (relación E/A menor, <0.8). La función ventricular también se ha estudiado por medio de ventriculografía con radionúclidos, usualmente se utiliza el Tecnecio sincronizado con electrocardiograma. Las mediciones sobre la función diastólica pueden realizarse sobre una curva de actividad

ventricular y tiempo. La más común es el índice máximo de llenado (PFR: peak filling rate) y la fracción de llenado, expresado en unidades de volumen diastólico final por segundo. El PFR es simplemente el tiempo del fin de sístole al punto máximo de llenado ventricular. La duración del pico máximo de la onda E en el ecocardiograma correlaciona con el PFR sobre el ventriculograma .



II. JUSTIFICACION.

Estudios previos demostraron que la disfunción autonómica cardiovascular fue relativamente frecuente en sujetos metabólicamente estables con diagnóstico reciente de diabetes mellitus insulina dependiente. La prevalencia de disfunción autonómica definitiva fue del 7.7% en los pacientes con diabetes mellitus y 0% en los sujetos control por análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Diversas anormalidades del sistema nervioso autónomo se han observado en la insuficiencia renal terminal. La historia natural de los cambios descritos en relación con el control metabólico prolongado y su valor pronóstico debe establecerse en estudios prospectivos a fin de identificar los mecanismos responsables del desequilibrio entre el sistema parasimpático y el simpático. Por lo que nos inclinamos a pensar que los enfermos con diabetes mellitus y uremia con alteraciones del sistema nervioso simpático, demostradas mediante el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en tiempo y frecuencia por análisis espectral de alta resolución tienen alteraciones en la función diastólica susceptibles de modificarse mediante el bloqueo simpático por la administración de la bromocriptina; y éstas pueden ser evaluadas mediante ecocardiograma y gamagrafía con Spect Tc-99 tetrafosmin sincronizado.

III. HIPÓTESIS.

Hipótesis General.

La administración de bromocriptina disminuye la actividad simpática de los enfermos con nefropatía diabética en diálisis peritoneal.

Hipótesis específica:

La administración de bromocriptina suprime la actividad nerviosa simpática periférica y mejora la función diastólica del ventrículo izquierdo en enfermos con nefropatía diabética en diálisis peritoneal.

IV. OBJETIVOS.

Objetivo general.

- 1.** Demostrar que la bromocriptina suprime la actividad simpática periférica de enfermos con nefropatía diabética en diálisis peritoneal.

Objetivo específico:

- 1.** Demostrar que la bromocriptina suprime la actividad simpática periférica de enfermos con nefropatía diabética en diálisis peritoneal y mejora la función diastólica del ventrículo izquierdo.

V. MATERIAL Y METODOS:

Diseño:

Diseño 1: ensayo clínico controlado

Diseño 2: transversal descriptivo.

Universo de trabajo:

10 enfermos con nefropatía diabética en diálisis peritoneal incluidos en el programa, de edades comprendidas entre 40 y 71 años, de cualquier sexo fueron incluidos de Diciembre de 2000 a Enero 2001 en el Hospital Regional Gabriel Mancera para participar en este estudio.

Variables:

Independiente:

Tratamiento:

A. Administración de bromocriptina.

Dependientes:

Análisis espectral de la frecuencia cardíaca en el dominio de las frecuencias.

Índices de función diastólica en gamagrama con spect/Tc 99m tetrofosmín sincronizado.

Índices de función diastólica en ecocardiografía (TRIVI, onda E, onda A, tiempo de desaceleración de la onda E.

Variables de confusión:

Sexo, fármacos hipoglucemiantes, fármacos relacionados con el tratamiento de la nefropatía (antihipertensivos, vasodilatadores, etc.), presencia de hipertensión arterial, alteraciones cardiovasculares, tiempo de evolución de la diabetes mellitus, niveles de paratohormona, tiempo de diálisis peritoneal.

Tamaño de la muestra:

Para el cálculo de la muestra, se calculó la proporción de una población con precisión absoluta específica. ¿Cuántos enfermos con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal han de figurar en la muestra para que pueda calcularse la prevalencia con una precisión de 15 puntos porcentuales del valor real y un 95% de confianza si se sabe que es poco probable que la verdadera tasa exceda del 10%?

Proporción de la población prevista P es 50%

Nivel de confianza $100(1-\alpha)\%$ 95%

Precisión absoluta necesaria a ambos

lados de la proporción (en puntos porcentuales) $d=15$ puntos

El tamaño de la muestra fué de 10 enfermos con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal³³.

Cada enfermo fué su propio control, ya que se trata de un ensayo clínico controlado en donde al grupo se le administró bromocriptina por 8 semanas al término de las 8 semanas se les dió placebo de bromocriptina por el mismo lapso del tiempo.

Criterios de Inclusión:

Enfermos con diabetes mellitus tipo 2 de ambos sexos, con edad entre 40 y 70 años e insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal fueron reclutados de diciembre del 2000 a marzo del 2001. Los enfermos con diabetes mellitus tipo 2 procedieron de los servicios de la consulta externa y hospitalización del Servicio de Nefrología del Hospital Regional Gabriel Mancera en el mismo período de tiempo que el antes mencionado.

Criterios de no Inclusión:

Pacientes que tuvieron historia de abuso de alcohol, neuropatías distintas a las secundarias por diabetes mellitus y presencia de alguna enfermedad concurrente.

Criterios de exclusión:

Todos aquellos en donde no pudo ser completadas algunas de las determinaciones, signos vitales, parámetros hemodinámicos ó evaluación de la VFC por análisis espectral. Los pacientes fueron excluidos si estaban tomando medicamentos con efecto cardíaco, vascular, o que alteran la función autonómica que no hubieran sido suspendidos previa vigilancia médica por lo menos en las 2 semanas a la inclusión al estudio. Así mismo en aquellos enfermos que comenzaron a recibir bromocriptina por vía oral antes de acostarse en dosis de inicio de 1.25 por un período de 8 semanas consecutivas y tuvieron pobre adherencia al tratamiento, esto es que tomaran menos del 80% o más del 120% de la dosis de bromocriptina previamente establecida. Falta de determinación de alguno de los parámetros de

función diastólica en ecocardiografía y/o gamagrafía con Tc99m-Tetrofosmín.

Procedimiento:

Después de obtener el consentimiento informado de los enfermos con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal en fase terminal en diálisis peritoneal, fueron reclutados de diciembre del 2000 a marzo del 2001. Los enfermos con diabetes mellitus tipo 2 procedían de los servicios de la consulta externa y hospitalización del Servicio de Nefrología del Hospital Regional Gabriel Mancera en el mismo período de tiempo que el antes mencionado. Los criterios para entrar al estudio incluyeron la edad ≥ 40 años, y < 71 años, la diabetes tipo 2 e insuficiencia renal en fase terminal, historia de hiperglucemia con o sin cetonuria. Los enfermos ya seleccionados, recibieron bromocriptina ó placebo de bromocriptina por vía oral antes de acostarse en dosis de inicio entre 1.25 mg/día por un período de 8 semanas consecutivas.

Al término del período de pre - tratamiento los enfermos fueron invitados a la realización del procedimiento que incluye: 1) con 12 horas previas sin ingesta de café, té, chocolate, refrescos de cola; 2) se realizó la toma de exámenes de laboratorio de seguridad que incluyeron biometría hemática completa, química sanguínea completa con determinación de electrolitos séricos (sodio, potasio, cloro); 3) determinación de hormona paratiroidea; 4) la realización de pruebas de evaluación neurovascular: toma de presión arterial para evaluar cambios en la presión en relación a los cambios posturales, aplicación de la maniobra de Valsalva mantener a los sujetos con la aplicación de un manguito de presión a 40 mmHg por 15 segundos con toma de

Electrocardiograma continuo, con grabado durante la insuflación y la desinsuflación por otros 30 segundos, frecuencia cardiaca y determinación del intervalo RR con respecto a los cambios de posición y la respiración profunda, 6) un Holter de 24 horas con análisis espectral de la frecuencia cardíaca y 7) realización de ecocardiograma modo B y Doppler, 8) determinación de la función ventricular izquierda mediante gammagrama con Tc/99m Tetrafosmín sincronizado al electrocardiograma. Al término de este período se procedió a realizar el estudio cruzado de los enfermos, de tal forma que cada enfermo fué su propio control.

Métodos analíticos.

La glucosa capilar se determinó por el método de la glucosa oxidasa. Pruebas para evaluar la función autonómica cardiovascular: En especial para la maniobra de Valsalva se tomó un electrocardiograma de forma continua, al enfermo se le colocó un manguito de mercurio inflado a 40 mmHg de presión por 15 segundos. La prueba se repitió 3 veces con intervalos de un minuto cada uno, la frecuencia cardiaca fué determinada durante la maniobra de Valsalva así como se el intervalo entre el RR más largo y el RR más corto. La toma del electrocardiograma de alta resolución se llevó a cabo utilizando un sistema de monitoreo de Holter de tres canales (HM-HOL (Winnervision 7, und Alemania). Ello incluyen el coeficiente de variación (C.V.); el estudio de las bandas de baja, intermedia y alta frecuencia en posición supina y de pie; cambios en la frecuencia cardíaca (variabilidad de la frecuencia cardíaca) durante la respiración

profunda, maniobra de Valsalva. Los cambios en la tensión arterial con los cambios de postura fueron evaluados utilizando un sistema de monitoreo Dinamap 1846 SX (Criticón, Norderstedtm Alemania). El ecocardiograma se realizó en un equipo Toshiba SonoLayer con transductor piezoeléctrico de 3.5 MHz. La gamagrafía con Tc/99m Tetrafosmín sincronizado se realizó en la gamacamara Cardial del servicio del hospital de cardiología.

VI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Todas las variables descriptivas se expresan como mediana e intervalos. Entre grupos se realizaron comparaciones múltiples mediante la prueba de Kruskal - Wallis. Las comparaciones entre un mismo grupo se realizaron utilizando análisis de varianza para medias repetidas. Los datos cualitativos así como las frecuencias relativas fueron analizadas utilizando la chi cuadrada. Se realizó una correlación lineal entre las variables para determinar si existe o no una relación significativa entre las alteraciones de la función diastólica y las alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Se utilizó para los cálculos estadísticos el programa estadístico GB - STAT 6.5 para plataforma Macintosh (Dinamycs microsystems Inc.). Una probabilidad < 0.05 se tomará como significativa.

profunda, maniobra de Valsalva. Los cambios en la tensión arterial con los cambios de postura fueron evaluados utilizando un sistema de monitoreo Dinamap 1846 SX (Criticón, Norderstedtm Alemania). El ecocardiograma se realizó en un equipo Toshiba SonoLayer con transductor piezoeléctrico de 3.5 MHz. La gamagrafía con Tc/99m Tetrafosmín sincronizado se realizó en la gamacamara Cardial del servicio del hospital de cardiología.

VI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Todas las variables descriptivas se expresan como mediana e intervalos. Entre grupos se realizaron comparaciones múltiples mediante la prueba de Kruskal - Wallis. Las comparaciones entre un mismo grupo se realizaron utilizando análisis de varianza para medias repetidas. Los datos cualitativos así como las frecuencias relativas fueron analizadas utilizando la chi cuadrada. Se realizó una correlación lineal entre las variables para determinar si existe o no una relación significativa entre las alteraciones de la función diastólica y las alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Se utilizó para los cálculos estadísticos el programa estadístico GB - STAT 6.5 para plataforma Macintosh (Dinamycs microsystems Inc.). Una probabilidad < 0.05 se tomará como significativa.

VII. Recursos para el estudio:

Humanos:

Médico en adiestramiento en Cardiología clínica.

Medico cardiólogo Nuclear.

Médico cardiólogo ecocardiografista

Médico cardiólogo clínico.

Médico nefrólogo.

Químicos fármaco-biólogos.

Financieros:

Los recursos materiales serán donados en forma parcial del presupuesto global del Laboratorio de enfermedades nefrológicas del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional.

VIII. Consideraciones éticas:

Los criterios de selección permiten distinguir a aquellos enfermos que no son candidatos. El Hospital Gabriel Mancera y el Hospital de Cardiología del C.M.N. Siglo XXI cuenta con las condiciones necesarias para el manejo de los enfermos, y para cada caso se siguieron las normas establecidas de la buenas prácticas clínicas. Este proyecto fué sujeto a sanción del comité local de Investigación del Hospital de Cardiología, IMSS.

VII. Recursos para el estudio:

Humanos:

Médico en adiestramiento en Cardiología clínica.

Medico cardiólogo Nuclear.

Médico cardiólogo ecocardiografista

Médico cardiólogo clínico.

Médico nefrólogo.

Químicos fármaco-biólogos.

Financieros:

Los recursos materiales serán donados en forma parcial del presupuesto global del Laboratorio de enfermedades nefrológicas del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional.

VIII. Consideraciones éticas:

Los criterios de selección permiten distinguir a aquellos enfermos que no son candidatos. El Hospital Gabriel Mancera y el Hospital de Cardiología del C.M.N. Siglo XXI cuenta con las condiciones necesarias para el manejo de los enfermos, y para cada caso se siguieron las normas establecidas de la buenas prácticas clínicas. Este proyecto fué sujeto a sanción del comité local de Investigación del Hospital de Cardiología, IMSS.

IX. RESULTADOS :

Se realizó un estudio piloto en 10 pacientes con nefropatía diabética y alteraciones del sistema nervioso periférico demostrada mediante variabilidad de la frecuencia cardiaca en monitoreo de holter. De un total de 10 pacientes 8 fueron hombres y 2 mujeres, con edad promedio de 54.1 ± 12.05 años. El resto de resultado demográficos se muestra en el cuadro 1.

Cuadro 1. Estadística demográfica:

| | | |
|--------------|--------------|----------------------------------|
| Edad: | | 54.1 \pm 12-05 años. |
| Sexo: | | Femenino 20%. Masculino 80.%. |
| Escolaridad: | Primaria | 25% |
| | Secundaria | 41.6 |
| | Licenciatura | 33.34% |
| Tabaquismo: | Positivo | 25% |
| | Negativo | 75% |
| Alcoholismo | Positivo | 50% |
| | Negativo | 50% |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

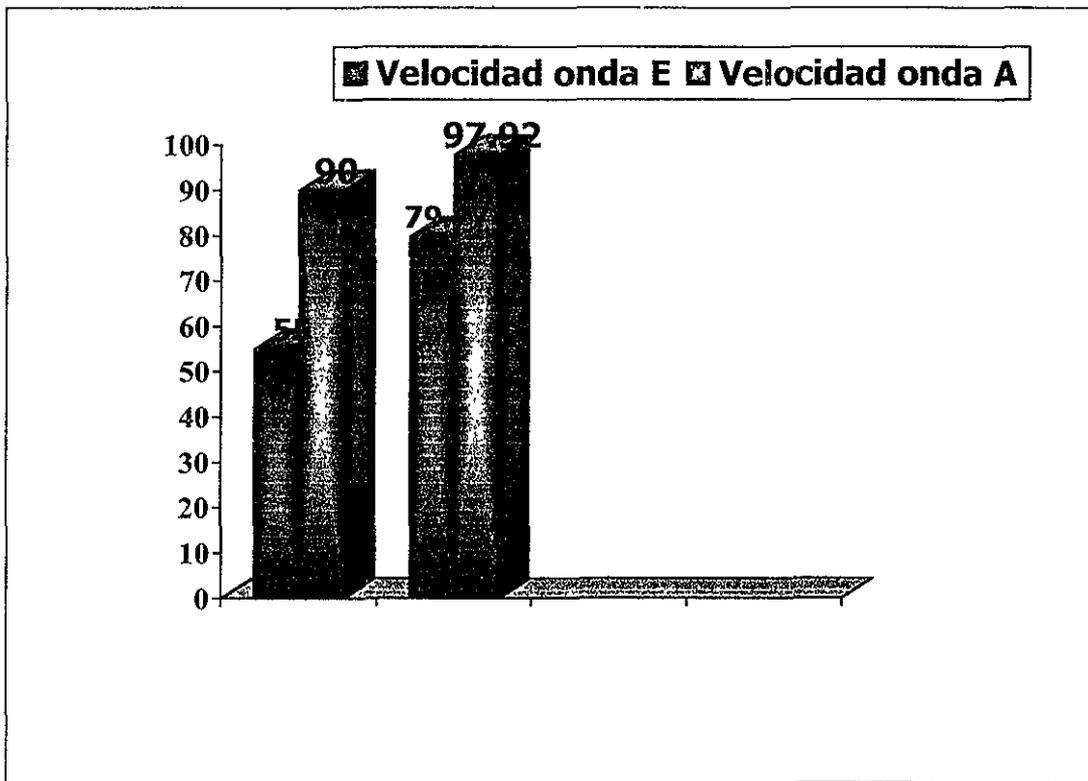
Con relación a los valores ecocardiográficos no existieron diferencias significativas entre los parámetros basales y después de haber recibido Bromocriptina. Sin embargo, en lo que respecta a la velocidad de la onda E esta presenta diferencias significativas entre el valor basal y post bromocriptina ($p < 0-005$). Con incremento además en la relación E/A no significativo estadísticamente.

Cuadro 2. Determinaciones ecocardiográficas:

| Parámetro | BASAL | POST BROMOCRIPTINA |
|------------------------|--------------------|---------------------|
| Aurícula izquierda | 39 \pm 6.19 mm | 39.88 \pm 5.9 mm |
| Septo interventricular | 13 \pm 2.68 mm | 13.88 \pm 3.37 mm |
| Pared posterior | 12 \pm 2.09 mm | 13.14 \pm 2.86 mm |
| Diámetro diastólico VI | 49.5 \pm 7.63 mm | 50.48 \pm 7.14 mm |
| Diámetro sistólico VI | 31 \pm 7.80 mm | 33.59 \pm 7.92 mm |
| Fracción expulsión | 66 \pm 12.08% | 61.88 \pm 12.38% |
| Fracción acortamiento | 35 \pm 8.89 | 33.88 \pm 8.82 |
| Velocidad onda E | 55 \pm 28.47 | 79.77 \pm 29.47 |
| Velocidad onda A | 90 \pm 31 | 97.92 \pm 22.20 |
| Relación E/A | 0.62 \pm 0.45 | 0.84 \pm 0.34 |

La gráfica 1 muestra claramente la diferencia en la velocidad de la onda E inicial y la obtenida posterior a la administración de bromocriptina, con un incremento estadísticamente significativo, pero sin modificación significativa de la velocidad en la onda A. El incremento en la velocidad de la onda E sin modificación de la onda A, incrementa también la relación E/A, sin tener esto significado estadístico.

GRAFICA 1 .



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En la evaluación de función diastólica mediante medicina nuclear se logró establecer disfunción diastólica, con una fracción de Expulsión del ventrículo izquierdo de 48% y un PFR medio de 2.6250, ambos parámetros sin modificación significativa en la evaluación post-bromocriptina.

Cuadro 3. Valoración de la función diastólica por Medicina Nuclear.

| N | Media | Desviación estándar | Mínimo | Máximo | Percentila | | |
|---------|-----------|---------------------|--------|--------|------------|----------------|-----------|
| | | | | | 25th | 50th (Mediana) | 75th |
| EF 10 | 48.4000 | 10.4096 | 31.00 | 65.30 | 39.7250 | 50.1500 | 55.5500 |
| EDT 10 | .0000000 | .0000000 | .00000 | .00000 | .0000000 | .0000000 | .0000000 |
| EST 10 | .3253000 | 7.062900E-02 | .16800 | .41000 | .2975000 | .3240000 | .3932500 |
| DST 10 | .3251000 | 7.068624E-02 | .16800 | .41000 | .2975000 | .3240000 | .3932500 |
| PER 10 | 2.6250 | .9088 | 1.23 | 4.16 | 1.8950 | 2.7250 | 3.3375 |
| PFR 10 | 2.5850 | 1.1053 | 1.04 | 4.67 | 1.6425 | 2.6600 | 3.2625 |
| EF1 10 | 50.6300 | 12.2893 | 29.50 | 68.50 | 37.6250 | 52.3000 | 59.3750 |
| EDT1 10 | 9.795E-02 | .2440 | .00 | .78 | .0000 | .0000 | 8.650E-02 |
| EST1 10 | .4540 | .3028 | .28 | 1.14 | .2940 | .3220 | .4913 |

EF=Fracción de Expulsión, EDT= tiempo diastólico final, EST= tiempo sistólico final, PER= tasa pico final, PFR= tasa pico de llenado (determinaciones basales) EF1, EDT1, EST1 (determinaciones post-bromocriptina).

Cuadro 4. Prueba de Kolmogorov-Smirnov

| N | Media | EF | EDT | EST | DST | PER | PFR | EF1 | EDT1 | EST1 |
|---------------------------|----------|---------|----------|--------------|--------------|--------|--------|---------|-----------|-------|
| | | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Parámetros | | 48.4000 | .0000000 | .3253000 | .3251000 | 2.6250 | 2.5850 | 50.6300 | 9.795E-02 | .4541 |
| DS | | 10.4096 | .0000000 | 7.062900E-02 | 7.068624E-02 | 9088 | 1.1053 | 12.2893 | 2440 | 3028 |
| Most Extreme Differences | Absoluto | .161 | | .181 | .183 | .151 | .101 | .193 | .357 | .422 |
| | Positivo | .099 | | .115 | .115 | .151 | .101 | .152 | .357 | .422 |
| | Negativo | -.161 | | -.181 | -.183 | -.137 | -.081 | -.193 | -.344 | -.285 |
| Kolmogorov-Smirnov Z | | .509 | | .574 | .578 | .477 | .320 | .609 | 1.130 | 1.334 |
| Significancia estadística | | .958 | | .897 | .892 | .977 | 1.000 | .852 | .155 | .057 |

Como se observa al realizar la prueba de K-W solo se observan diferencias estadísticas entre el parámetro EST basal y postbromocriptina ($p < 0.05$).

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

X. DISCUSIÓN .

Se ha descrito elevación de los niveles de norepinefrina plasmática secundario a activación del sistema nervioso simpático; estos niveles plasmáticos elevados son responsables de la elevación de la resistencia vascular periférica, gasto cardiaco y presión de llenado del ventrículo izquierdo lo que conduce a una disminución en la distensibilidad miocárdica con incremento en la rigidez ventricular y alteración de la función diastólica del ventrículo izquierdo ³⁴. Las alteraciones en la función diastólica del ventrículo izquierdo pueden reducir la altura de la onda E y aumentar la altura de la onda A. En el grupo de pacientes estudiados, se demostró un patrón de llenado típico de alteración en la relajación ventricular en el ecocardiograma basal, caracterizado por una disminución en la velocidad de la onda E (55 ± 28.47) y un incremento en la velocidad de la onda A (90 ± 31) con una inversión de la relación E/A . Demostrando así la disfunción diastólica en todos los pacientes estudiados, tipo alteración en la relajación ventricular. Las anormalidades hemodinámicas responsables de este patrón de llenado ventricular suelen ser la reducción de la relajación del ventrículo izquierdo y la caída más lenta de la presión del ventrículo izquierdo. La contracción auricular ocurre con una aurícula incompletamente vacía y la sangre es impulsada dentro del ventrículo izquierdo a una mayor velocidad. En el ecocardiograma realizado post-bromocriptina se demuestra un incremento en la velocidad de la onda E sin modificación significativa de la velocidad de la onda A; Esto es estadísticamente significativo, clínicamente esto representa un incremento en la velocidad de llenado ventricular en la fase de llenado rápido; que pudiera traducir mejoría al disminuir la rigidez ventricular o bien tratarse de una transición de un tipo de alteraciones en la relajación ventricular al tipo constrictivo ó restrictivo por incremento de las presiones de llenado ventricular izquierdo, existe una disminución del gradiente trans-mitral, sin embargo no es un patrón característico de este tipo de disfunción ventricular diastólica. El tiempo de administración de la bromocriptina fue de 8 semanas, tiempo utilizado en estudios para evaluar a disminución de los niveles periféricos de noradrenalina, sin embargo, no queda claro si éste el rango de tratamiento óptimo para mejorar la función diastólica, por lo que el incremento en la velocidad de la onda E aunque es estadísticamente

significativo, no se puede establecer significado clínico. Existe un número de mediciones que reflejan la función diastólica en determinaciones mediante radionúclido; los más comúnmente empleados son el índice pico de llenado, el tiempo de llenado ventricular y la fracción de llenado ventricular. En nuestros pacientes no hubo una modificación significativa en los parámetros basales y los tomados posterior a la administración de bromocriptina, por lo que no se puede establecer una mejoría de la función diastólica mediante el método de gamagrafía con Spect Tc 99m-Tetrofosmín sincronizado al electrocardiograma. Existe una concordancia del Ecocardiograma y Ventriculograma con gamagrafía de un 84%.

XI. CONCLUSIONES.

Los pacientes con nefropatía diabética en diálisis peritoneal tienen alteraciones del sistema nervioso simpático con un incremento en la actividad periférica de norepinefrina, resistencias vascular periférica, gasto cardiaco y presiones de llenado ventricular; con incremento en la rigidez ventricular y alteraciones en la relajación ventricular, demostradas en todos los pacientes de este estudio.

No existe modificación en los parámetros de evaluación de función diastólica del ventrículo izquierdo con gamagrafía con Spect Tc99m-Tetrofosmín tras la administración de bromocriptina durante 8 semanas.

Existe un incremento en la velocidad de la onda E con respecto al basal en todos los pacientes que recibieron bromocriptina, sin modificar el patrón de llenado ventricular, ya que la onda A permanece con mayor velocidad que la onda E; así mismo se incrementa la relación E/A en rangos estadísticamente no significativos.

El incremento en la velocidad de la onda E (fase de llenado ventricular rápido) no tiene un significado clínico definido, ya que puede tratarse de una patrón de transición de un tipo de disfunción diastólica de alteraciones en la relajación a un patrón de llenado restrictivo o constrictivo, o bien pudiera tratarse de una mejoría en la rigidez ventricular con incremento en el llenado ventricular rápido.

Los estudios sobre bromocriptina demostraron una disminución de los niveles periféricos en 8 semanas, sin embargo aún queda por establecer si la admistración por más tiempo tiene un efecto sobre la función diastólica.

significativo, no se puede establecer significado clínico. Existe un número de mediciones que reflejan la función diastólica en determinaciones mediante radionúclido; los más comúnmente empleados son el índice pico de llenado, el tiempo de llenado ventricular y la fracción de llenado ventricular. En nuestros pacientes no hubo una modificación significativa en los parámetros basales y los tomados posterior a la administración de bromocriptina, por lo que no se puede establecer una mejoría de la función diastólica mediante el método de gamagrafía con Spect Tc 99m-Tetrofosmín sincronizado al electrocardiograma. Existe una concordancia del Ecocardiograma y Ventriculograma con gamagrafía de un 84%.

XI. CONCLUSIONES.

Los pacientes con nefropatía diabética en diálisis peritoneal tienen alteraciones del sistema nervioso simpático con un incremento en la actividad periférica de norepinefrina, resistencias vascular periférica, gasto cardiaco y presiones de llenado ventricular; con incremento en la rigidez ventricular y alteraciones en la relajación ventricular, demostradas en todos los pacientes de este estudio.

No existe modificación en los parámetros de evaluación de función diastólica del ventrículo izquierdo con gamagrafía con Spect Tc99m-Tetrofosmín tras la administración de bromocriptina durante 8 semanas.

Existe un incremento en la velocidad de la onda E con respecto al basal en todos los pacientes que recibieron bromocriptina, sin modificar el patrón de llenado ventricular, ya que la onda A permanece con mayor velocidad que la onda E; así mismo se incrementa la relación E/A en rangos estadísticamente no significativos.

El incremento en la velocidad de la onda E (fase de llenado ventricular rápido) no tiene un significado clínico definido, ya que puede tratarse de una patrón de transición de un tipo de disfunción diastólica de alteraciones en la relajación a un patrón de llenado restrictivo o constrictivo, o bien pudiera tratarse de una mejoría en la rigidez ventricular con incremento en el llenado ventricular rápido.

Los estudios sobre bromocriptina demostraron una disminución de los niveles periféricos en 8 semanas, sin embargo aún queda por establecer si la admistración por más tiempo tiene un efecto sobre la función diastólica.

Anexo 1 :

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México D.F. a 09 de Junio del 2001.

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado EVALUAR LA FUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA EN ENFERMOS CON ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO Y NEFROPATÍA DIABÉTICA SOMETIDOS A DIÁLISIS PERITONEAL Y PRETRATADOS CON BROMOCRIPTINA, MEDIANTE GAMAGRÁFIA CON SPECT/TC 99M TETROFOSMIN SINCRONIZADO, registrado ante el Comité Local de Investigación con el número:

El objetivo de este estudio es demostrar si los enfermos con nefropatía diabética en diálisis peritoneal, tienen alteraciones del sistema nervioso simpático por análisis espectral de la frecuencia cardíaca y alteraciones en la función ventricular diastólica mediante la supresión de la actividad simpática periférica por la administración de bromocriptina . Se me ha explicado que mi participación consistirá en someterme a estudio de gamagrafía con Spetc/Tc 99m Tetrafosmín y Ecocardiograma después de tomar tratamiento con bromocriptina durante 8 semanas . Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio y que no se modificara el tratamiento necesario para aliviar mi enfermedad. El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier otro procedimiento alternativo que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como responder a cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de la investigación que se llevara a cabo, los riesgos y los beneficios o cualquier otro asunto relacionado con el estudio o mi tratamiento. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención medica que recibo en el Instituto. El investigador principal me ha dado la seguridad de que no se me identificara en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esto pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo. Finalmente este protocolo cumple con los lineamientos sobre investigación medica establecidos por la Ley General de Salud.

Investigador Responsable

Investigador Asociado

Testigo

Testigo.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Kirvela M., Toivonen L., Lindgren L. *Cardiac Repolarization Interval in End-Stage Diabetic and Nondiabetic Renal Disease*. Clin. Cardiol. 1997; 20: 791-6.
2. Ziegler D., Dannhel K., Muhlen H., Sfuler M., Gries F.A. *Prevalence of Cardiovascular Autonomic Dysfunction Assessed by Spectral Analysis and Standard Test of Heart-Rate Variation in Newly Diagnosed IDDM Patients*. Diabetes Care 1992; 15(7)908-911.
3. Lander P, Jones DL., Berbari EJ, and Lazzara R. *Time-frequency structure of high resolution ECG*. J. Electrocardiology 1998; 27: Supp.207-212.
4. Sayeed AM., Lander P and Jones DL. *Improved time-frequency filtering of signal-averaged ECGs*. J. Electrocardiology 1998; 28: Supp.:53-58.
5. Voss A., Kurts J., Kleiner HJ., Witt A, and Wessel *Improved analysis of heart rate variability by method nonlinear dynamics*. J. Electrocardiology 1998; 28: Supp.:81-8
6. Hashimoto M., Kuwahara M., Tsubone H and Sugano S. *Diurnal Variation of autonomic nervous activity in the rat*. J. Electrocardiology 1999; 32: 2:167-171
7. Task Force Heart rate variability. *Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use*. Circulation 1996;93: 1043-1065.
8. Kirvela M., Salmela K., Koivusalo A.M. and Lindgren L. *Heart rate variability in diabetic and non-diabetic renal transplant patients*. Acta Anaesthesiol. Scand. 1996; 40: 804-8.
9. Malpas SC., Maling TJB. *Heart - rate variability and cardiac autonomic function in diabetes*. Diabetes 1990: 39: 1177 - 1181.
10. Bernardi L., Ricordi L., Lazzari P. et al. *Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. A possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease*. Circulation 1992; 86:1443 - 1452.
11. Algra A., Tijssen G.P., Roelandt J.R.T.C., Pool J., Lubsen J. *Heart rate variability from 24 - hour electrocardiography and the 2 - year risk for sudden death*. Circulation 1993; 88: 180 - 5.
12. Ahonen R.E. *Peripheral neuropathy in uraemic patients and in renal transplant recipients*. Acta Neuropathol. 1981; 54: 43 - 53.
13. Solders G. *Autonomic function test in healthy controls and in terminal uraemia*. Acta Neurol. Scand. 1986; 73: 638 - 9.
14. Braunwald E. *Heart Disease A textbook of Cardiovascular Medicine*, 5th Edition CD 1998.
15. Rakowski H, Appleton C, Chan K-L, Dumesnil JG, Honos G, Jue J y col. *Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr 1996; 9:736-60.
16. Nihimura RA, Housmans PR, Hatle LK, Tajik AJ. *Assessment of diastolic function of the heart: Background and current applications of Doppler echocardiography: Part I. Physiologic and pathophysiologic features*. Mayo Clinic Proc 1989; 64: 71-81.
17. Nihimura RA, Hatle LK, Abel MD, Tajik AJ. *Assessment of diastolic function of the Herat: Background and current applications of Doppler echocardiography: Part II. Clinical studies*. Mayo Clinic Proc 1989; 4: 181-204.

18. Stoddard MF, Pearson AC, Kern MJ, Ratcliff J, Mrosek DG, Labovitz AJ. Left ventricular diastolic function: Comparison of pulsed Doppler echocardiographic and hemodynamic indexes in subjects with and without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 327-36.
19. Klein AL, Hatle L, Burstow DJ, Seward JB, Kyle RA, Bailey KR. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1017-1026.
20. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1753-60.
21. Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function: Physics and physiology. *Circulation* 1991; 84:977-90.
22. Chen C, Rodriguez L, Levine RA, Weyman AE, Thomas JD. Noninvasive measurement of the time constant of left ventricular relaxation using the continuous-wave Doppler velocity of mitral regurgitation. *Circulation* 1992; 86:272-8.
23. Nishimura RA, Schwartz RS, Tajik AJ, Homes DR Jr. Noninvasive measurement of rate of left ventricular relaxation by Doppler echocardiography: validation with simultaneous cardiac catheterization. *Circulation* 1993; 88:146-55.
24. Pai RG, Suzuki M, Heywood JT, Ferry DR, Shah PM. Mitral A velocity wave transit time to the outflow tract as measure of left ventricular diastolic stiffness: Hemodynamic correlations in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1994; 84: 553-7.
25. Yamamoto K, Masuyama T, Doi Y, et al. Noninvasive assessment of left ventricular relaxation using continuous-wave Doppler aortic regurgitant velocity curve: Its comparative value to the mitral regurgitation method. *Circulation* 1995; 91:192-200.
26. Blanco H., Hurtado N, Jelambi I, Oerez G., Carrillo M, Gomez J., et al. *Dopaminergic influence on cardiovascular responses to exercise stress in hypertensive subjects*. *Am. J. Ther.* 1997;4(1):31-33.
27. Velasco M., Luchsinger A. *Dopamine: Pharmacologic and therapeutic Aspects*. *Am. J. Ther.* 1998;5(1):37 - 43.
28. Factor SA. *Dopamine agonists*. *Med. Clin. North. Am* 1999; 83(2):415-43.
29. Lahlou S., Duarte GP. *Bromocriptine-induced tachycardia in conscious rats: blunted response following isoproterenol pretreatment for 5 days*. *Acta Physiol. Pharmacol. ther. Latinoam.* 1998;48(3): 165-74.
30. Elias AN., Vaziri ND., Deftos LJ., Shinto R., Valenta Lj. *Effect of bromocriptine on serum PTH, calcium and phosphate levels in azotemic rats*. *Gen. Pharmacol.* 1985;16(1): 75-7.
31. Mallamaci F., Zoccali C., Ciccarelli M and Briggs. *Autonomic function in uremic patients treated by hemodialysis or CAPD and in transplant patients*. *Clin Nephrol.*1986;25: 175-180.
32. Campese V.C., Romoff M. S., Levitan D., Lane K., and Massry S.G. *Mechanisms of autonomic nervous system dysfunction in uremia*. *Kidney Int.* 1981; 20: 246 - 253.

33. Lwanga S.K. and Lemeshow S.: *Situaciones con una sola muestra en Determinación del tamaño de las muestras en los estudios sanitarios. Organización Mundial de la Salud 1991: 1,25-26.*
34. Schobel H.P., Schimieder R.E., Hartmann S. *Effects of bromocriptine on Cardiovascular regulation in Healthy Humans. Hypertension 1995;25:1075-82.*
35. Tair H., Abdul-Wahab R., Kotak D.K. : *Bromocriptine regulates Angiotensin II Response on Sodium Pump in Proximal Tubules. Hypertensión . American Heart Association, Inc 1998;32:1054-59.*
36. Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.R.: *las bases farmacológicas de la terapéutica 9ª edición; 1998; 1054-56.*