

11242

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
SECRETARIA DE SALUD DEL ESTADO DE MICHOACAN**

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES DE LA FACULTAD DE
MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

**UTILIDAD DEL ULTRASONIDO DOPPLER COLOR Y SU
UTILIDAD EN LA CRONERGIA DE IRBESARTAN EN SUJETOS
SANOS**

TESIS QUE PRESENTA

DR. BOAN JUANEL ESPINOZA MADRID

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE RADIOLOGIA E
IMAGEN

ASESORES DE TESIS

DRA. MARIA SANDRA HUAPE ARREOLA
M.C. HUMBERTO RUIZ VEGA

MORELIA, MICHOACÁN, NOVIEMBRE DEL 2005

2005

m341918



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Pedro Juan
Espinoza Madrid
FECHA: 01-03-05
FIRMA: [Signature]

[Signature]

DR. JOSÉ CARLOS PINEDA MARQUEZ
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE MORELIA DR. MIGUEL SILVA

[Signature]

DR. JUAN MANUEL VARGAS ESPINOSA
JEFE DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL DR. MIGUEL SILVA



ASESORES DE TESIS

[Signature]

DRA. MARÍA SANDRA HUAPE ARREOLA

[Signature]

MC HUMBERTO RUIZ VEGA

[Signature]

DR. LUIS FERNANDO SÁNCHEZ CONTRERAS
JEFE DEL SERVICIO DE RADIOLOGÍA E IMAGEN

[Signature]

DR. JOSÉ PATRICIO MARTÍNEZ RIVERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE RADIOLOGÍA E IMAGEN



AGRADECIMIENTOS

A mi madre, por inculcarme los valores necesarios para poder ser una persona de bien, con todo mi cariño y amor.

A ti padre, que has sido y serás mi mayor ejemplo.

A mis hermanos Vladymir, José Guadalupe y Renato, por el cariño y respeto que hay entre nosotros y por que siempre me han acompañado en todo momento.

A ti Irma del Carmen, que aunque físicamente no has podido compartir muchos momentos de mi vida, siempre estas presente.

A los que todavía no se encuentran a mi lado, pero que en algún momento serán parte importante de mi vida.

Para las personas que directa e indirectamente han contribuido en mi formación.

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACION	21
HIPOTESIS	21
OBJETIVOS	22
MATERIAL Y METODOS	22
RESULTADOS	26
DISCUSION	33
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFIA	35

INTRODUCCIÓN

SONIDO-ULTRASONIDO

El sonido es una sucesión de ondas mecánicas producto de la vibración de moléculas en un medio elástico. La frecuencia del sonido es la cantidad de veces que la onda atraviesa un mismo punto en un segundo y se mide en ciclos por segundo o Hertz (Hz), siendo múltiplos el Kiloherztz (KHz= 10^3 Hz) y el Megahertz (MHz= 10^6 Hz).

El ultrasonido son sonidos de frecuencia superior a la audible, que en el hombre es de 20.000Hertz. La utilidad diagnóstica del ultrasonido comienza a verificarse a partir de los Megahertz, por ello las frecuencias utilizadas en medicina van de 1 a 10 Mhz. Esto se debe a que a medida que aumenta la frecuencia se reduce la divergencia en la propagación de las ondas, comportándose entonces como un haz de ondas paralelas entre si, que pueden dirigirse sin dispersarse hacia un objeto determinado (algo semejante al láser). (1)

Las distintas sustancias al ser atravesadas por los ultrasonidos presentan una resistencia al paso del sonido denominada impedancia acústica, pero el fenómeno más importante y que constituye la base de la ecografía es la reflexión.

El ultrasonido puede generarse por medio de los siguientes fenómenos físicos:

- a) **MAGNETO CONSTRICCION**, que es el cambio reversible de longitud que se produce en una varilla o tubo cuando se introduce en un campo magnético paralelo a su longitud, haciendo que la varilla vibre longitudinalmente; entonces las ondas sonoras se emitirán por los extremos de las varillas. Este método no se utiliza en medicina actualmente debido a que las propiedades físicas de la varilla limitan la frecuencia.
- b) **EFEECTO PIEZOELECTRICO**: este efecto fue descubierto por Pierre y Jacques Curie en 1880 y consiste en la producción de potenciales eléctricos por parte de ciertos cristales cuando estos se comprimen. Si en lugar de comprimir al cristal se lo somete a la acción de potenciales eléctricos oscilantes dirigidos al eje eléctrico del cristal, este vibra generando un sonido cuya frecuencia es igual a la del potencial eléctrico oscilante como consecuencia de las compresiones y dilataciones periódicas sufridas. El cristal emisor tiene otra característica que es el efecto de resonancia, es decir, que el cristal vibra con una frecuencia característica.

ETAPAS DE LA ULTRASONOGRAFÍA

- Producción de trenes de ondas ultrasónicas.
- Penetración del ultrasonido en los tejidos y reflexión del mismo.
En cada interfase, que separa medios con diferente impedancia acústica, el ultrasonido se refracta (propagación con cambio de dirección), pero una parte se refleja constituyendo el eco, el cual llega al transductor en un tiempo determinado por la distancia a la que se produce la reflexión.
- Recepción de las ondas reflejadas.
- Amplificación de las señales.
- Presentación adecuada de las señales, que puede ser realizada de tres maneras diferentes:
 - Modo A, donde solo se registra la intensidad de la onda reflejada y la posición de la estructura reflectante.
 - Modo M, cuya principal aplicación consiste en el registro y evaluación de movimientos.
 - Modo B, que se conoce como imagen en tiempo real o escala de grises.
- Registro de las señales. ⁽⁴⁾

TIPOS DE ULTRASONOGRAFÍAS

Las ultrasonografías pueden ser de dos tipos:

- Estáticas, que no reflejan movimiento y fueron las inicialmente utilizadas.
- Dinámicas, capaces de presentar el movimiento; se les llama de tiempo real y son las más utilizadas actualmente.

TIPOS DE IMAGENES EN ULTRASONOGRAFIA

Las imágenes pueden ser de dos tipos:

Ecogénicas: son las que generan ecos: pueden a) reflejarlos totalmente teniendo en ese caso la llamada sombra acústica posterior; b) reflejarlos parcialmente teniendo sombra acústica aunque mal definida. c) No reflejarlos.

Sonoluscentes: son aquellas estructuras que no dan ecos (anecogénicas) o que dan escasa cantidad de ellos (hipoecogénicas).⁽⁵⁾

EFEECTO DOPPLER

En 1842 Johann Christian Doppler publicó un artículo llamado "Sobre la luz coloreada de estrellas dobles y otros cuerpos celestes" en el cual postuló que si bien las estrellas emiten luz blanca pura, el color con el que finalmente se las observa depende del movimiento relativo entre esa estrella y la Tierra, apareciendo los tonos azules cuando se acercan y rojos cuando se alejan. Este efecto fue luego extrapolado al sonido; sin embargo, Doppler nunca lo hizo.

El efecto Doppler no es más que el cambio de frecuencia de una onda, atribuible al movimiento relativo entre la fuente y el observador. El cambio de frecuencia resultante resulta proporcional a la velocidad relativa entre la fuente y el observador.

Cuando una fuente de ultrasonido emite, lo hace a una frecuencia determinada; las ondas pueden incidir y reflejarse sobre objetos (como podrían ser eritrocitos en la sangre) y ser recaptadas por el receptor; si los hematíes estuvieran inmóviles, la frecuencia del haz emitido y reflejado serían iguales, por lo que no existiría efecto Doppler. Cuando los glóbulos rojos se mueven acercándose a la fuente, chocaran con la onda de ultrasonido, reduciendo el tiempo de regreso de cada ciclo de las ondas y en consecuencia aumentando la frecuencia del haz reflejado. A esta modificación se la denomina efecto Doppler (positivo); si los eritrocitos se mueven alejándose al chocar con la onda de ultrasonido harán que la onda reflejada tenga una frecuencia menor (Doppler negativo).

El cambio de frecuencia depende de otra variable, que es el ángulo entre el haz ultrasónico emitido y el vector de mayor velocidad del objeto en movimiento. Cuando este ángulo es mayor de 20 grados el error puede ser de importancia al dar resultados falsos de velocidad (factor dependiente del operador). El resultado real lo aporta aquel haz de ultrasonido paralelo a la columna líquida.

En resumen: a diferencia de lo que ocurre en la ultrasonografía bidimensional donde la mejor resolución se logra cuanto más perpendicular se halle el haz del ultrasonido con respecto a las estructuras a estudiar, aquí la mejor señal dependerá del paralelismo. La imagen adecuada se caracteriza por una señal bien agrupada y de bordes nítidos. Por ello una señal de bordes desflecados indica falta de paralelismo.

La información obtenida por el Doppler se representa en pantalla por un gráfico de análisis espectral, en el cual velocidad son las ordenadas (eje vertical o eje y) y el tiempo las abscisas (eje horizontal o eje x). En forma arbitraria el flujo que se acerca al transductor es positivo (hacia arriba) y el que se aleja negativo (hacia abajo).

DOPPLER CONTINUO Y PULSADO

Hacia 1958 la aplicación más difundida del ultrasonido fue la obtención de imágenes del corazón. En forma simultánea se comenzó a desarrollar la técnica Doppler. En 1956 se utilizó el modo continuo y en 1970 el modo pulsado amplió la posibilidad del método al permitir el estudio de flujos en localizaciones seleccionadas.

En el modo continuo se emite la señal y se recibe el eco continuamente. Para lograr esto hay dos cristales piezoeléctricos (emisor y receptor) uno al lado del otro. Estos transductores pueden, además, proporcionar imagen ecográfica (DUPLEX) o exclusivamente Doppler. Tiene el defecto de ser imposible detectar el origen exacto de la señal (detecta todo movimiento a lo largo del haz de ultrasonido)

Modo pulsado: A diferencia del anterior tiene un solo cristal que emite ultrasonidos en ráfaga siendo el eco captado por el mismo cristal. Esto permite identificar flujos en zonas determinadas, superando así la ambigüedad del continuo, ya que el sistema tiene una compuerta de tiempo electrónica que permite analizar solo aquellas señales que retornan al transductor en un momento determinado, o sea, de una profundidad determinada. Estas emisiones están separadas por un periodo de latencia denominado "zona de muestreo" en la que se sobreimprime la imagen sonográfica (dúplex) de modo que el operador puede ubicar el volumen de muestreo en el sitio deseado. El volumen de muestreo posee un tamaño determinado que puede modificarse dependiendo el ancho del grosor del haz de ultrasonido.

DOPPLER COLOR

La necesidad de un método no invasivo que permita obtener mayor información hemodinámica, no queda satisfecha con el Doppler dúplex que requería un tiempo de procesado de imagen prolongado no permitiendo tener imágenes en tiempo real. A partir de ello en 1982 se logro obtener el Doppler color.

El Doppler color se desarrollo sobre la base del modo pulsado, con la diferencia que incorpora un sistema de compuertas múltiples que es capaz de muestrear varios sitios al mismo tiempo, llegando a conformar un mapa de flujo. El número de muestras por haz determinará la resolución del sistema.

El Doppler color codifica la dirección del flujo en dos colores. Por convención el color rojo es el flujo que se acerca al transductor y el azul aquel que aleja del transductor. Los cambios de tono indican, además, la velocidad circulatoria: los tonos brillantes indican alta velocidad, los tonos apagados baja velocidad circulatoria. Cuando la velocidad de flujo es demasiado elevada, el flujo laminar se convierte en turbulento (múltiples velocidades en un mismo sitio al mismo momento), siendo representado en ese caso por el agregado del color verde al rojo-amarillo o azul-blanco subyacente, generando así un patrón mosaico. (3)

Así el Doppler color permite obtener imágenes en tiempo real, acortando el periodo necesario para localizar flujos, ya que permite estudiar múltiples planos al mismo tiempo.

CICLOS CIRCADIANOS

Los seres vivos estamos expuestos a cambios ambientales rítmicos, debidos a los movimientos de rotación y traslación de la tierra, las diferencias de luz y calor a lo largo del día bastarían para inducir cambios fisiológicos rítmicos en fase con los ambientales.

Los ritmos biológicos no constituyen un fenómeno casual ni un seguimiento pasivo de las condiciones ambientales, sino que forman parte de una adaptación al entorno que es fundamental para la supervivencia de las especies.

Ya en Egipto en 4200 A. C. el tiempo y la variación periódica de los fenómenos biológicos en la salud y la enfermedad ocupaban un lugar muy importante en las doctrinas de *los médicos de la antigüedad*; éstos conceptos fueron recogidos y ampliados con observaciones propias por los naturalistas griegos. Así, por ejemplo, Aristóteles y más tarde Galeno escriben sobre la periodicidad del sueño y la vigilia, centrándola en el corazón el primero y en el cerebro la segunda. Hipócrates en su tratado *Los aires, las aguas y los lugares*, menciona la importancia de considerar el efecto de cada estación del año y de las diferencias entre ellas, así como la susceptibilidad del ser humano a ciertos padecimientos, dependiendo de la época del año.

Diversas situaciones recuerdan periódicamente la importancia de nuestros relojes biológicos internos. Los cambios de horario que tienen

lugar en otoño y primavera son una muestra de ello, con todas las repercusiones fisiológicas que de este hecho derivan.

La persistencia de ritmos biológicos en condiciones ambientales constantes, indica la presencia de un reloj endógeno interno o marcapasos que controla la periodicidad de ciertas variables.

La mayor parte de las funciones fisiológicas en el humano tienen una ritmicidad, así se sabe que la temperatura, la presión arterial, así como la liberación de sustancias endógenas: la secreción gástrica, la liberación de melatonina, cortisol, noradrenalina y la misma apertura de canales iónicos, siguen un comportamiento circádico.

Desarrollo de los ritmos circadianos

En el hombre, los recién nacidos presentan un patrón irregular las primeras 4 semanas de vida, entre las semanas 5 y 9 aparece un patrón similar al ritmo circadiano en curso libre y a partir de la semana 16 ya presenta un ritmo de sueño-vigilia similar al del adulto. Las características de los ritmos circadianos se mantienen a lo largo de la vida adulta aunque en la vejez, se producen una serie de cambios como son una disminución de la amplitud del ritmo circadiano, la aparición de un ritmo ultradiano y una desincronización interna.

Los ritmos circadianos están regulados por estructuras cuya misión consiste en organizar los ritmos de determinados procesos fisiológicos

Dentro de las estructuras nerviosas las más importantes en la regulación del ciclo circadiano son: núcleo supraquiasmático , vías aferentes y eferentes.

CRONOFARMACOLOGIA

Los ritmos biológicos que suceden a todos los niveles de organización influyen en la cinética y la dinámica de los medicamentos. Por ejemplo, la periodicidad biológica amplia del vaciado gástrico y la secreción de iones de hidrógeno y del flujo sanguíneo del sistema gastrointestinal y los órganos vitales en el periodo de 24 horas afecta la cinética de los medicamentos (6).

La cronofarmacología es el estudio de la relación entre los ritmos biológicos y la acción de los medicamentos en el organismo. Las investigaciones en esta área abarcan dos aspectos, en primer lugar, implica la investigación de la dependencia de los fármacos y sus mecanismos subyacentes respecto al ritmo biológico y en segundo lugar, investiga la forma en que la programación de la farmacoterapia afecta la estructura de los ciclos biológicos, en particular las relaciones de fase entre los ritmos. Por otra parte se define la cronergia como la intensidad del efecto farmacológico en función de la hora de administración de un fármaco la cual es relevante en la optimización de un tratamiento farmacológico (6,7).

La influencia del medio ambiente es determinante para el desarrollo de los organismos, por lo que estos han desarrollado una serie de

mecanismos adaptativos con el fin de aprovechar del mejor modo posible los recursos que, para satisfacer sus necesidades les brinda la naturaleza. La observación y los resultados experimentales han demostrado que los sistemas biológicos poseen una estructura y un orden temporal que les permite adaptarse a los cambios cíclicos ambientales; a las respuestas, también cíclicas, de los organismos a estas variaciones se les ha llamado ritmos biológicos, y cronobiología al estudio de los mecanismos y alteraciones de la estructura y orden temporales de cualquier fenómeno biológico (7).

Los ritmos biológicos más comunes presentan un período (r) cercano a las 24 horas, por lo que son llamados ritmos circadianos (con un periodo de alrededor de un día, término acuñado por Halberg en 1959); los ritmos con un período menor (mayor frecuencia) son llamados ultradianos y los de período mayor (menor frecuencia) son llamados infradianos.

Con respecto al origen y evolución de los ritmos, los circadianos estarían relacionados con la rotación de la tierra alrededor de su propio eje y los circanuales (≈ 1 año) con la traslación de la tierra alrededor del sol (8).

Hasta 1729, a partir de los trabajos de J. J. de Mairan, astrónomo por entrenamiento, se aceptó que el origen de los ritmos biológicos es exclusivamente endógeno, este investigador reportó en una breve comunicación a L' Academie Royale des Sciences de París, que los cambios circadianos en la posición de los apéndices del heliotropo

persisten aún en condiciones de oscuridad constante. La persistencia de los ritmos biológicos en organismos que se someten a condiciones ambientales constantes han sido extensamente confirmados para muchas especies, desde eucariontes hasta el hombre.

Una vez establecido que el origen de los ritmos biológicos es endógeno, el papel de los factores exógenos sobre los sistemas rítmicos no queda bien entendido. Halber (1954) y Aschoff(1954) desarrollaron en forma simultánea la idea de que las variaciones cíclicas de los factores ambientales son capaces de influenciar la expresión de los ritmos circadianos.

Aschoff (1954) acuñó la palabra Zeitgeber (dador de tiempo); Halberg (1967) dio el nombre de sincronizador a este fenómeno. Uno de los sincronizadores o zeitgebers más poderoso para una gran variedad de plantas y animales es el ciclo luz-oscuridad (LD) al transcurso de las 24 horas, pero otros cambios cíclicos en factores ambientales, tales como la temperatura, el ruido y la interacción social también pueden considerarse con potencial sincronizador (9,11).

Resulta evidente que la variación en parámetros tales como motilidad gastrointestinal, pH gástrico, unión a proteínas plasmáticas, mecanismos de oxidación, filtración renal y otros, afectarán los parámetros involucrados en la farmacocinética y farmacodinamia clásicas, dando origen a la Cronofarmacología: rama de la ciencia que estudia la interacción de los medicamentos con los organismos vivos, en función del tiempo biológico de los mismos (12,13,14).

A un nivel más fundamental, se ha observado que las funciones celulares se encuentran programadas en el tiempo, debido a limitaciones en la energía disponible, la que deberá ser usada de tal forma que favorezca una función a cierto tiempo (por ejemplo el proceso mitótico el almacenamiento de energía), y una función en otro tiempo (por ejemplo la producción de hormonas y la producción de enzimas); lo anterior contribuirá a que la expresión del efecto de un fármaco dependa del estado de programación en el tiempo en que se encuentre una función dada del organismo, en el momento en que el agente farmacológico incida sobre la célula blanco (15).

La incorporación de la hora del día como una variable asociada a la cinética de un fármaco en el organismo da origen a la cronofarmacocinética, mientras que el término cronoestesia se refiere a cambios rítmicos (predecibles) en la susceptibilidad o sensibilidad de un sistema blanco a un fármaco, que no pueden ser explicados por cambios cronocinéticos, una primera consecuencia de la cronoestesia es que los efectos de una droga varían sobre la escala de 24 horas incluso a la concentración del agente en plasma permanentemente constante. Otra consecuencia es que la hora del día a que se administra el fármaco es tan importante como la dosis misma (16,17).

La cronoestesia del sistema, en respuesta a la administración de un fármaco y a su cronofarmacocinética, determina la cronergia de dicho fármaco. Este término fue introducido para referirse a las diferencias rítmicas, predecibles en el tiempo, del efecto de los fármacos sobre el organismo como un todo; la cronergia incluye tanto efectos deseables

(cronoeficacia) como los indeseables (cronotoxicidad y su contraparte, cronotolerancia) y depende tanto de la cronocinética del fármaco como de la cronestesia del organismo (6).

La cronofarmacocinética y la cronoestesia de los fármacos debe ser considerada en los tratamientos farmacológicos, dando origen a la cronoterapia, que es el establecimiento de una terapia que considere tanto factores del medio ambiente (sincronización del sujeto y tiempo de administración del fármaco) como el tiempo biológico del organismo (el ritmo de sus funciones fisiológicas); el establecimiento de una cronoterapia que aumente la eficacia de un fármaco, disminuyendo la dosis administrada o los efectos tóxicos asociados es una de las principales metas de la cronofarmacología (18,19).

IRBESARTAN

Mecanismo de Acción: Irbesartan es un antagonista competitivo específico del receptor de angiotensina II (subtipo AT1). La angiotensina II es un componente importante del sistema renina-angiotensina y participa en la fisiopatología de la hipertensión y en la homeostasis del sodio, principalmente.

Irbesartán bloquea los potentes efectos de vasoconstricción y de secreción de aldosterona, de la angiotensina II, por antagonismo selectivo del receptor AT1. Tiene una afinidad mucho mayor (más de 8500 veces) para

el receptor AT1 que para el receptor AT2 y no tiene actividad agonista. El receptor AT1 se localiza en las células del músculo liso vascular y en la corteza suprarrenal.

Irbesartán, tiene una vida media en plasma de 11-15 horas, se une a proteínas en un 90 %. El fármaco se absorbe rápidamente después de una administración oral y tiene una biodisponibilidad de 60-80%, el más alto en su clase. (21) la ingestión de comida no tiene efecto en su absorción. Después de la administración oral, se logran concentraciones pico en plasma en dos horas. Irbesartan sufre metabolismo hepático vía unión glucurónica y oxidativa; ningún metabolito activo se ha identificado. Después de la administración de una sola 150-mg dosis de irbesartan, se excretan 20% de la dosis por vía renal y aproximadamente el 30% por bilis.

Irbesartan no inhibe a las enzimas que participan en el sistema renina-angiotensina es decir, la enzima convertidora de angiotensina (ECA) ni afecta a otros receptores de hormonas o canales de iones que intervienen en la regulación cardiovascular de la presión arterial y en la homeostasis del sodio. El bloqueo de los receptores AT1 causado por irbesartan interrumpe el circuito de retroalimentación dentro del sistema renina-angiotensina, lo que resulta en incrementos de los niveles de renina en plasma y de los niveles de angiotensina II. Después de la administración de irbesartan declinan las concentraciones de aldosterona en plasma, sin embargo, los niveles de potasio en suero no se afectan de manera significativa (incremento medio de <0.1 mEq/L) con las dosis recomendadas. Irbesartan no tiene efectos notables sobre los triglicéridos

séricos, ni sobre las concentraciones de colesterol o de glucosa ni del ácido úrico.

Irbesartan es metabolizado principalmente por CYP2C9, sin embargo, durante los estudios clínicos de interacciones no se observaron interacciones farmacodinámicas significativas cuando se administró irbesartan en forma concomitante con warfarina (un fármaco metabolizado por CYP2C9). Con base en la información de estudios in vitro, no es de esperarse que ocurran interacciones con fármacos cuyo metabolismo es dependiente de las isoenzimas del citocromo P450, CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 ó CYP3A4.

Con base en la experiencia con el uso de otros fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina, la administración de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o substitutos de sal que contienen potasio, puede causar incremento de potasio sérico. Concurrentemente la terapia con hidroclorotiazida puede reducir la frecuencia de este efecto.

El efecto sobre la presión arterial es dosis dependiente sobre el rango de 75-300 mg. (21) El inicio de tratamiento con irbesartan recomendado es de 150 mg diariamente, pudiéndose incrementar a 300 mg con o sin comida para pacientes que requieran una reducción mayor de la PA. La dosificación inicial no requiere reducción en el anciano o en pacientes con deterioro hepático o renal severo. (22) el efecto máximo se alcanza en 2 a 4 semanas. (23)

En estudios clínicos con irbesartan no existió relación entre la dosificación y la frecuencia global de reacciones adversas. Las proporciones de eventos adversos serios fueron similares para el irbesartan (1.0%) y placebo (1.9%). Las reacciones adversas más comúnmente reportadas fueron cefalea (12% proporción para el irbesartan, 17% para el placebo) y e Infección de vías respiratorias superiores (9.0% para el irbesartan, 5.1% para el placebo).

Irbesartan también puede administrarse con otros agentes antihipertensivos.

LEY DE POISEUILLE.

Poiseuille (1799-1869) fue un médico francés quién primero describió de manera cuantitativa el flujo de agua por un tubo de vidrio. Su interés era el flujo sanguíneo, pero en ese tiempo no se podía prevenir la coagulación de la sangre al exponerla al aire.

Poiseuille encuentra experimentalmente que el volumen de líquido por unidad de tiempo (Q) que descarga el tubo es proporcional a la diferencia de presiones en los extremos del tubo (ΔP) y a la cuarta potencia del radio (r^4) e inversamente proporcional a la longitud del tubo (l), esto es:

$$Q = K \frac{(\Delta P)(r^4)}{l}$$

La solución general fue descrita posteriormente por Wiedemann (1856) y Hagenbach (1860), en forma independiente, derivando la ecuación correspondiente de principios fundamentales para encontrar que:

$$Q = \frac{(\Delta P)(\pi r^4)}{8\mu l}$$

Esta ecuación confirma los resultados experimentales de Poiseuille y da un valor a la constante de proporcionalidad K . El resultado más sorprendente es la dependencia con la cuarta potencia del radio, es decir: si el radio se duplica el flujo aumenta no al doble sino $2^4=16$ veces y si el radio se reduce a la mitad el flujo disminuye a $1/16$ (aproximadamente al 6 % de su valor original).

Esta ley describe satisfactoriamente las características del flujo sanguíneo, aunque requiere algunas adecuaciones para considerar la naturaleza elástica de las paredes vasculares y los cambios en viscosidad.

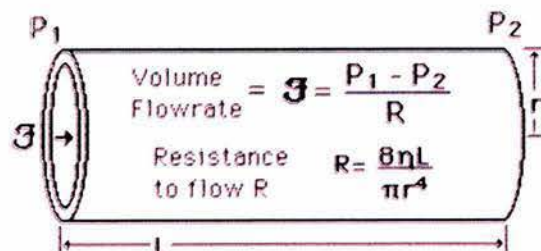
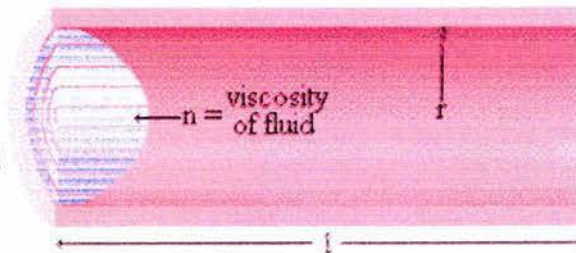
La ecuación puede ser escrita como $Q = (\Delta P) / R$, donde $R = (8\mu l)/(\pi r^4) = 8\mu l \pi^{-1} r^{-4}$, que se interpreta como resistencia vascular al flujo y se observa que es proporcional a r^{-4} . Por lo anterior, podemos inferir que uno de los parámetros que describen la fisiología cardiovascular es r^{-4} y no r . (24)



Laminar Flow

$$R = \frac{8nl}{\pi r^4}$$

where r = radius of tube
 n = viscosity of fluid
 l = length of tube



JUSTIFICACION

Se cuenta con poca información acerca de la cronergia de fármacos antihipertensivos y mas aún sobre los mecanismos particulares involucrados en dicha cronergia. En el presente trabajo se investiga el efecto de vasodilatación de irbesartan administrado a voluntarios sanos en 3 horarios distintos, a través de la medición del diámetro de la arteria humeral mediante ultrasonido Doppler.

HIPOTESIS

El efecto de la administración aguda de irbesartan, en voluntarios sanos, sobre el diámetro de la arteria humeral evaluados mediante la utilización de ultrasonido Doppler es dependiente de la hora de administración del fármaco.

OBJETIVO GENERAL.

Evaluar la cronergia de irbesartan mediante el cambio en el diámetro de la arteria humeral antes y después de la administración del fármaco a voluntarios sanos, en tres horarios diferentes (7:00, 13:00 y 19:00 h.)

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

Evaluar el diámetro de la arteria humeral antes y después de la administración de 150 mg de irbesartan o placebo en voluntarios sanos.

Comparar los cambios en el diámetro de la arteria humeral al administrar irbesartan o placebo en 3 horarios diferentes.

MATERIAL Y METODOS.

DISEÑO EXPERIMENTAL:

Clínico, prospectivo, longitudinal, experimental y doble ciego.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Voluntarios de sexo masculino
- 18 a 25 años.
- Sanos.
- Hábitos de sueño regulares.
- Índice de Masa Corporal normal

CRITERIOS DE NO INCLUSION.

- Antecedentes de alergia a fármacos.
- Fumadores.
- Que hayan ingerido algún medicamento o sustancia tóxica previo al estudio.
- Patología orgánica.

CRITERIOS DE ELIMINACION.

- Alergia a Irbesartan
- Voluntarios que no se sujeten a lo establecido en el protocolo
- Por solicitud del voluntario

VARIABLES DE ESTUDIO:

- 1.-Diámetro de la arteria humeral, en milímetros.
- 2.-Presión arterial sistólica y diastólica, en mm de Hg.
- 3.-Frecuencia cardiaca, en latidos por minuto.

PROCEDIMIENTO.

Una vez informados del objetivo del estudio, a los voluntarios se les interrogó si estaban interesados en participar en este protocolo, después de haber aceptado, se les explicó de manera clara y concisa como se llevaría a cabo dicho estudio. Posteriormente se les pidió que leyeran el

consentimiento informado, el cual fue aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital Dr. Miguel Silva donde se realizó el trabajo para que lo firmaran, haciendo así constatar su conformidad.

A todos los voluntarios se les realizó historia clínica, considerándose los criterios de inclusión y de no inclusión para determinar quienes podían ingresar en el protocolo.

Se asignaron aleatoriamente 12 voluntarios sanos a un grupo experimental (150mg de Irbesartán) y 12 al grupo placebo, en ambos grupos se procedió a medir el diámetro de la arteria humeral, en tres horarios distintos 7:00, 13:00 y 19:00 h, con intervalo de al menos 4 días entre cada toma.

La presión arterial se registró en posición de decúbito dorsal con esfigmomanómetro digital marca Omron, posteriormente se procedió a anotar los resultados en formato elaborado para tal fin.

Con el voluntario en posición de decúbito dorsal se identificó la arteria humeral derecha y enseguida se midió el diámetro de la misma, utilizando equipo de ultrasonido Medisison 6000 y transductor lineal de alta frecuencia de 7.5 a 10 Mhz

La medición se realizó previa ingesta del fármaco o placebo y tres horas después de su administración.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó estadística descriptiva, y análisis de varianza para comparación entre los 3 horarios de administración.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra las características demográficas (media \pm d.e.) de los participantes en el estudio, sin diferencia estadística entre los grupos control y experimental.

	Edad (años)	Talla (m)	Peso (Kg)	IMC (Kg/m²)
Control	19.6 \pm 1.0	1.68 \pm .03	65.1 \pm 7.6	22.8 \pm 2.5
Experimental	20.2 \pm 1.4	1.70 \pm .06	66.0 \pm 9.0	22.2 \pm 2.4

La figura 1 muestra los resultados obtenidos para el diámetro (tabla 2) de la arteria humeral en los grupos control y experimental, antes y 3 horas después de las administraciones matutina (07:00 h), vespertina (14:00 h) y nocturna (19:00 h) de fármaco (grupo experimental) o placebo (grupo control).

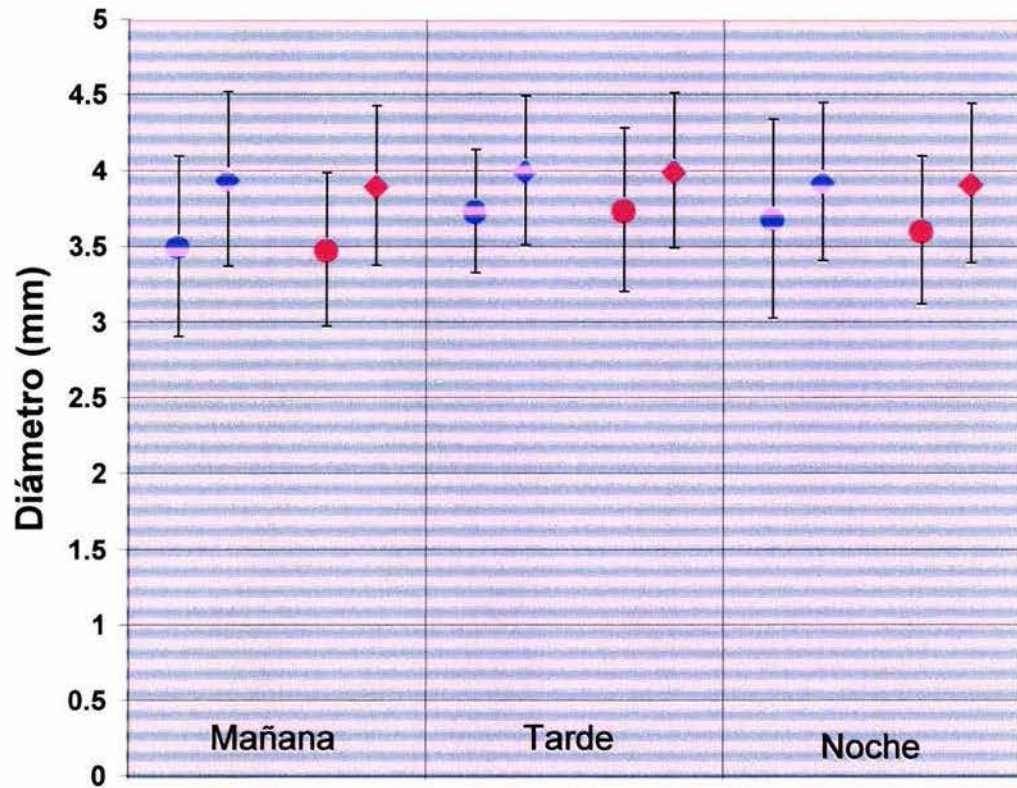


Figura 1. Diámetro de la arteria humeral (media \pm d.e.) para los grupos control (azul) y experimental (rojo), antes (círculo) y 3 horas después (rombo) de Tx.

Tabla 2. Promedio (Prom) y desviación estándar (DeEs) para el diámetro (en mm) de la arteria humeral, en 3 horarios de evaluación, antes (Ant) y 3 horas posteriormente (Post) a la administración de fármaco (grupo experimental) o placebo (grupo control).

	Mañana				Tarde				Noche			
	Control		Experimental		Control		Experimental		Control		Experimental	
	Ant	Post	Ant	Post	Ant	Post	Ant	Post	Ant	Post	Ant	Post
Prom	3.5	3.9	3.5	3.9	3.7	4.0	3.7	4.0	3.7	3.9	3.6	3.9
DeEs	0.60	0.57	0.51	0.52	0.41	0.49	0.54	0.51	0.66	0.52	0.49	0.52

La figura 2 muestra los resultados de las evaluaciones en función del inverso de la cuarta potencia del radio, r^{-4} , que abreviaremos como RV (tabla 2) y que es una variable de mayor relevancia fisiológica por estar asociada a la resistencia vascular (R), que para un vaso de radio r y longitud l está dada por $R = (8\mu l)/(\pi r^4) = 8\mu l\pi^{-1}r^{-4}$, donde μ es el coeficiente de viscosidad de la sangre. A su vez, R se relaciona con la diferencia de presión en los extremos del vaso (ΔP) y el gasto cardiaco (Q) a través de la ecuación de Poiseuille: $Q = \Delta P / R$.

Es de hacer notar la necesidad de considerar variables de interés fisiológico en estudios clínicos. Como ejemplos adicionales, puede mencionarse que si se tiene interés en la pérdida de calor por un individuo, relacionada con su metabolismo o cualquier otra causa, es mas conveniente considerar la superficie corporal en m^2 y no la estatura en m ; por otra parte, la velocidad de desplazamiento de un sujeto se encuentra asociada con la raíz cuadrada de la longitud de la pierna ($m^{1/2}$) en lugar de su longitud absoluta (m). Asimismo, lo señalado en el párrafo anterior nos indica que r^{-4} puede ser una mejor variable que r en estudios de fisiología vascular.

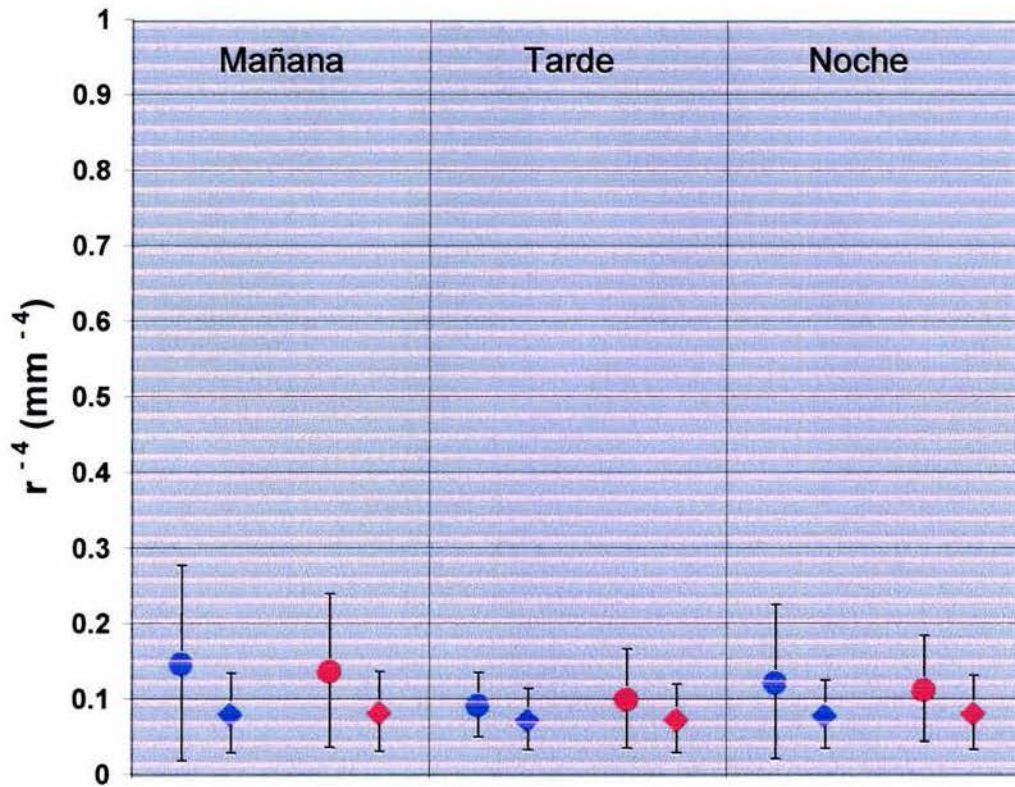


Figura 2. r^{-4} para la arteria humeral (media \pm d.e.) para los grupos control (azul) y experimental (rojo), antes (círculo) y 3 horas después (rombo) de Tx

Tabla 2. Promedio (Prom) y desviación estándar (DeEs) para r^{-4} (en mm^{-4}) de la arteria humeral, en 3 horarios de evaluación, antes (Ant) y 3 horas posteriormente (Post) a la administración de fármaco (grupo experimental) o placebo (grupo control).

	Mañana				Tarde				Noche			
	Control		Experimental		Control		Experimental		Control		Experimental	
	Ant	Post	Ant	Post	Ant	Post	Ant	Post	Ant	Post	Ant	Post
Prom	0.15	0.08	0.14	0.08	0.09	0.07	0.10	0.07	0.12	0.08	0.11	0.08
DeEs	.129	.053	.102	.053	.043	.040	.065	.045	.102	.045	.070	.049

La tabla 3 muestra los cambios de RV (media \pm desv est, en mm^{-4} ; evaluación posterior menos previa al tratamiento) para los grupos control y experimental en los 3 horarios de evaluación, así como la significancia para afirmar que el cambio registrado es estadísticamente diferente de

cero. Los valores negativos indican que RV tiende a disminuir y que esta disminución es significativa (cambio en RV estadísticamente distinto de cero, t de Student para una muestra) en la mayoría de los casos, con excepción de los turnos vespertino y nocturno del grupo control que muestran un comportamiento distinto al grupo experimental. Sin embargo, en ningún horario de evaluación existe diferencia estadística al comparar los cambios de RV entre los grupos.

Tabla 3. Significancia (p, t de Student) para una reducción en RV (mm⁴) distinta de cero, en respuesta al tratamiento.

	Mañana		Tarde		Noche	
	Media ± d.e.	p	Media ± d.e.	p	Media ± d.e.	p
Control	-0.07 ± 0.082	0.017	-0.02 ± 0.036	NS	-0.04 ± 0.071	NS
Experimental	-0.06 ± 0.060	0.009	-0.03 ± 0.034	0.021	-0.03 ± 0.044	0.030

Por otra parte, la figura 3 muestra el cambio en la presión arterial diastólica (tabla 4, media ± desv est, en mm Hg, evaluación posterior menos previa al tratamiento) para los grupos control y experimental en los 3 horarios de evaluación. Se observa una mayor disminución en la presión arterial diastólica para el grupo experimental con relación al grupo control, estadísticamente significativa (t de Student), solo para el turno vespertino. Los cambios en presión arterial sistólica y frecuencia cardiaca no muestran diferencias estadísticas entre los grupos en ningún turno de evaluación.

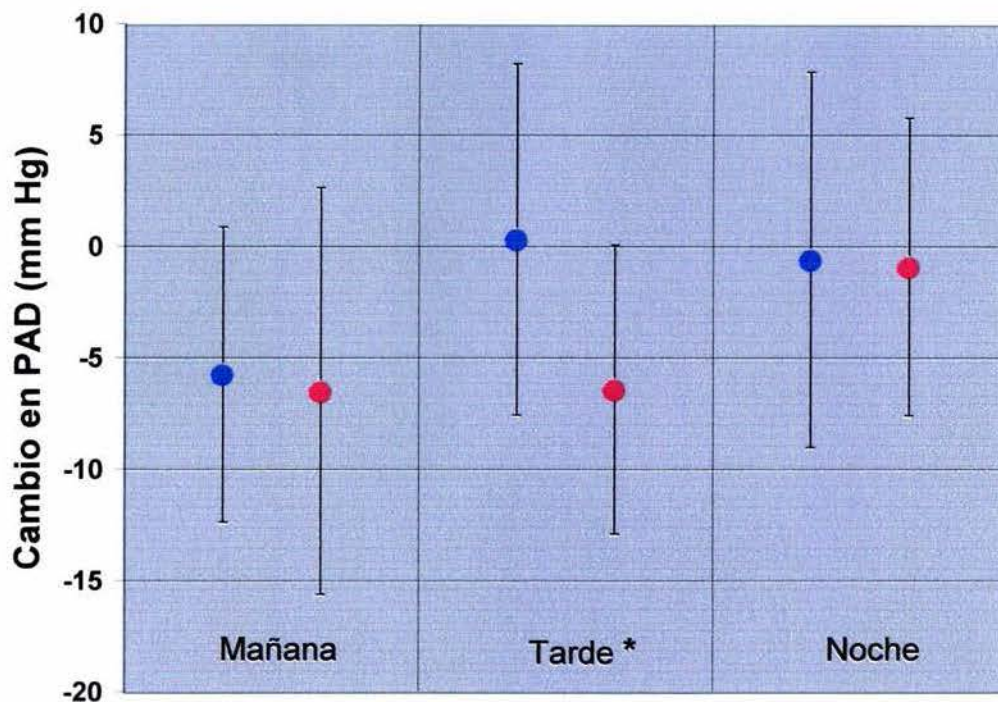


Fig 3. Cambios en la presión arterial diastólica (media \pm d.e) para los grupos control (azul) y experimental (rojo); se observa diferencia estadística ($p=0.03$, t de Student) entre grupos para la evaluación vespertina.*

Tabla 4. Promedio (Prom) y desviación estándar (DeEs) para la disminución de la presión arterial diastólica (en mm Hg) de la arteria humeral, en 3 horarios de evaluación, antes (Ant) y 3 horas posteriormente (Post) a la administración de fármaco (grupo experimental) o placebo (grupo control).

	Mañana		Tarde *		Noche	
	Control	Experimental	Control	Experimental	Control	Experimental
Prom	-5.8	-6.5	0.3	-6.4	-0.6	-0.9
DeEs	6.62	9.13	7.89	6.47	8.45	6.68

* $p=0.03$, entre grupos, t de Student.

Con relación a los cambios en las medidas basales de RV (antes de la administración de fármaco o placebo) al transcurso del día, la figura 4 muestra el comportamiento global de dicha variable (grupos control y experimental), donde se aprecia un menor valor para la evaluación

vespertina ($p < .05$, ANOVA con medidas repetidas), lo que sugiere una variación rítmica para este parámetro.

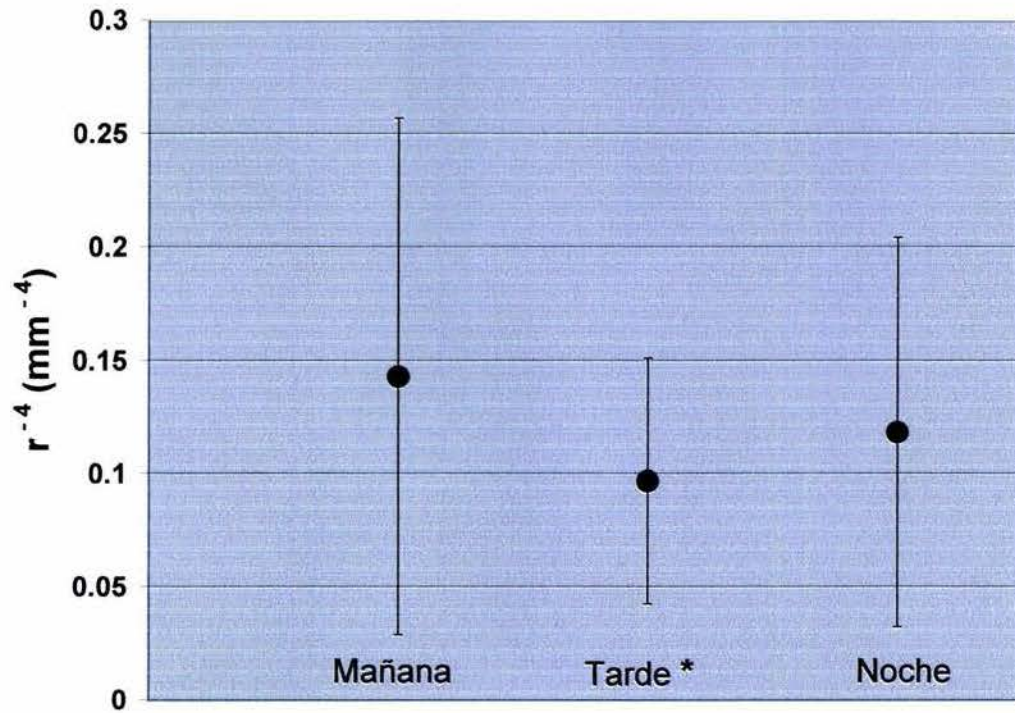


Fig 4. Valores basales (media \pm d.e) de RV (r^{-4}) en la totalidad de participantes (grupos control y experimental, antes del tratamiento). Se observa diferencia estadística (* $p=0.02$, Tarde < Mañana, ANOVA con medidas repetidas).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los resultados en la tabla 1 muestran que, en las evaluaciones vespertina y nocturna, no existe una disminución estadísticamente significativa de la RV para el grupo control, en tanto que dicha disminución si es significativa para el grupo experimental. Estos resultados sugieren el efecto farmacológico esperado: propiciar una disminución de la resistencia vascular por inhibición de vasoconstricción.

Asimismo, los resultados en la figura 3 que muestran una disminución de la presión arterial diastólica mayor en el grupo experimental en comparación con el grupo control en la evaluación vespertina, es una evidencia del efecto farmacológico en este horario de evaluación.

Lo señalado en los dos párrafos anteriores es concordante con otros estudios sobre la cronergia de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, donde se pone en evidencia una menor eficacia para disminuir en forma aguda la presión arterial bajo administración matutina con dichos fármacos (REF).

Dado que es una arteria mayor donde se realizan las evaluaciones, son de considerar al menos dos factores que pueden afectar significativamente el diámetro del vaso: por una parte el fenómeno de vasoconstricción mediado por agentes químicos (principalmente noradrenalina y angiotensina) y por otra parte la dilatación pasiva de una arteria elástica como respuesta a una mayor presión arterial.

Los resultados basales en la figura 4, antes de administrar el tratamiento, muestran un menor valor de RV (r^{-4}) para la arteria humeral a las 14:00 h y en consecuencia un mayor diámetro en esta hora, en comparación con la evaluación de las 7:00 h. Estos resultados sugieren que se está observando la respuesta elástica de la arteria a la presión arterial y que la técnica podría ser utilizada para evaluar propiedades mecánicas de las arterias mayores, una vez que se conozcan medidas de referencia y se reconozca un patrón circadiano de variaciones.

De los resultados del estudio se concluye que:

- Existen evidencias de cronergia de irbesartan sobre los cambios en RV de la arteria humeral, cuyo efecto sería apreciable bajo administración vespertina y nocturna, en concordancia con otros reportes.
- Se presenta un mínimo en la RV (máximo para el diámetro) de la arteria humeral en horario vespertino, probablemente asociado con la respuesta elástica de la arteria a la presión arterial.
- La técnica puede ser de utilidad en el estudio de fenómenos de vasoconstricción y de evaluación de propiedades mecánicas de las arterias.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Christopher Merritt Technology update. *Radiologic clinics of North America*. May 2001 385-398
- 2.-Baker Application of pulsed Doppler techniques. *Radiology Clinic North America* 1980 18 79-103
- 3.-Zwiebel *ultrasonografía vascular cuarta edición* 2002 17-45
- 4.-Rumack *Diagnostico por ultrasonido segunda edición* 1998 3-35
- 5.-Pedrosa *Diagnostico por imagen segunda edición* 1997 135-157
- 6.- Smolensky Michael H. D Alonso Gilbert E. *Cronobiología Médica: Conceptos y aplicaciones*. *Am RevRespirDis* 1993; Vol 147, pp S2-S19.35
- 7.- Sánchez de la Peña s. The feedside \vard of newoendocrine immune networks. *Chronobiologia*. XX(ly2) 1993:1-52.
- 8.-Halberg F. Physiologic 24-hour periodicity in human beings and mice, the lighting régime and daily routine. En: Withrow R(ed) *Photoperiodism and related phenomena in plants and animals*. Washington. American association for the advancement of science, 1959.
- 9.-AschoffJ. Zeitgeber der tierischen tagesperiodik. *Naturwissenschaften* 1954; 41:49-56.
- 10.-Halberg F, Visscher M, Bittner J. Relation of visual factors to eosinophil rhythms in mice. *AmJ Physiol* 1954; 179:229-235.
- 11.-Halber F, Tong YL, Johnson EA. Circadian system phase: an aspect of temporal morphology; procedures and illustrative examples. En: Mayersbach H (ed) *The cellular aspects of biorhythms Symp. On Rhythmic research, Sth Int. Cong. Anat.* Berlin-Springer-Verlag 1967,20-48.

- 12.- Armstrong D, Bumm R, Castiglione F, Cilluffo T, Blum A. Twenty-four-hour pattern of esophageal motility in asymptomatic volunteers. *Dig Dis Sci.* 1990; 10:1190-1197.
- 13.- Mattioli S et al. Ambulatory 24-hr pH monitoring of esophagus, fundus and antrum. *Dig Dis Sci.* 1990; 35:929-938.
- 14.- Smolensky Michael H., D'Alonzo Gilbert E. Cronobiología médica: conceptos y aplicaciones. *Am Respir dis* 1993; Vol 147. Pp S2-S19.
- 15.- Reinberg A. Slomensky M. Biological rhythms and medicine. New York: Springer Verlag, 1983.
- 16.- Levy R. Time-dependent pharmacokinetics. *Pharmacol Ther* 1982; 17:383-397.
- 17.- Reinberg A. Slomensky M. biological rhythms and medicine. New York: Springer Verlag, 1983.
- 18.- Sander SW-, Moore JG. Gastrointestinal chronopharmacology : physiology, pharmacology and therapeutic implications. *Pharmacol Ther* 1992; 54(1): 1-15.
- 19.- Halberg F. Physiologic 24-hour periodicity in human beings and mice, the lighting regimen and daily routine. En: Withrow R(ed) *Photoperiodism and related phenomena in plants and animals.* Washington. American association for the advancement of science, 1959.
- 20.- Ruiz-Vega H. Un modelo matemático para la cronergia del propranolol. Tesis de maestría en farmacología básica. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo; Morelia Mich. Mex. 1996.
- 21.- MA Adams. Irbesartan: Review of pharmacology and comparative properties. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology.* 2000 vol 7 22-3.

22.-Scheiner MP, Klingbeil AU. Effect of irbesartan versus atenolol on left ventricular mass and voltage: results of the cardio vascular irbesartan project. Am J Cardiology 2004 Jun. 1,93

23.-Koh KK, Han SH. Comparison of effects of losartan, irbesartan, and cardesartan on flow-mediated brachial artery dilation and on inflammatory and trombolytic markers in patients with systemic hypertension. Life science. 2004 Jun. 11, 75.

24.- GAYTON, A. Tratado de Fisiología humana. México: Interamericana, 1999