

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 EN LA CRONERIA DE  
IRBESARTAN EN SUJETOS SANOS.

TESIS QUE PRESENTA

***DR. IGNACIO LUGO ALVAREZ***

---

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACION EN  
RADIOLOGIA E IMAGEN.

**ASESORES DE TESIS.**

**Dra. SANDRA HUAPE ARREOLA.  
M.C. HUMBERTO RUIZ VEGA.**



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.

---

**DR. CARLOS PINEDA MARQUEZ.**  
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE MORELIA “DR MIGUEL SILVA”

**\_ASESORES DE TESIS.\_**

---

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

---

**DR. JUAN MANUEL VARGAS ESPINOZA**  
**JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.**

---

**DR. JOSE PATRICIO MARTINEZ RIVERA.**  
**JEFE DEL SERVICIO RADIOLOGIA.**

---

**DR. JOSE PATRICIO MARTINEZ RIVERA.**  
**TITULAR CURSO RADIOLOGIA.**

## INDICE.

1.-INTRODUCCION.....	6
2.-PROBLEMA Y ANTECEDENTES.....	7.
2.1DOPPLER ONDA PULSADA.....	11.
2.2DOPPLER ONDA CONTINUA.....	12.
3.-RITMOS BIOLÓGICOS.....	14.
3.1 ESTRUCTURA Y FISIOLÓGIA DE LOS RITMOS CIRCADIANOS.....	15.
4.-IRBESARTAN.....	16.
5.-CRONOFARMACOLOGÍA.....	17.
6.-INDICE DE RESISTENCIA.....	19.
7.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23.
8.-JUSTIFICACION.....	23.
9.-HIPOTESIS.....	24.
10.-OBJETIVO GENERAL.....	24.
11.-OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	25.
12.-MATERIAL Y MÉTODOS.....	25.
13.-DISEÑO EXPERIMENTAL.....	25.
14.-CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	26.
15.-CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	26.

16.-VARIABLES DE ESTUDIO.....	26.
17.-PROCEDIMIENTO.....	27.
18.-ANALISIS ESTADISTICO.....	28.
19.- RESULTADOS.....	29
20.-DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	35.
21.-BIBLIOGRAFIA.....	37.

## **INTRODUCCION.**

En la medicina moderna la utilización de tecnología es fundamental y, como toda tecnología esta basada en principios físicos, la manera en que estos principios llegan a hacer útiles en el diagnostico y tratamiento de enfermedades no deja de ser materia interesante de estudiar y documentar.

El efecto Doppler consiste en el hecho de que si un observador cualquiera, en una posición fija, recibe las ondas sonoras procedentes desde una fuente en movimiento el sonido producido será percibido en un tono mas alto a medida que la fuente se acerca al observador y en un tono mas bajo a medida que se aleja del observador

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

## ***PROBLEMA Y ANTECEDENTES.***

---

En la medicina moderna la utilización de tecnología es fundamental y, como toda tecnología esta basada en principios físicos, la manera en que estos principios llegan a hacer útiles en el diagnostico y tratamiento de enfermedades no deja de ser materia interesante de estudiar y documentar.

Christian Andreas Doppler nació en el año de 1803 en Salzburgo, Austria, en el seno de una prospera familia burguesa. Dotado de una excelente capacidad para las matemáticas, fue enviado a estudiar al instituto Politécnico de Viena, recién fundado para esa época, entre los años de 1822 a 1825, para posteriormente continuar con su formación en la universidad de Viena, donde seguiría estudios en matemáticas, mecánica y astronomía, graduándose finalmente de dicha institución en 1829.

El efecto Doppler consiste en el hecho de que si un observador cualquiera, en una posición fija, recibe las ondas sonoras procedentes desde una fuente en movimiento el sonido producido será percibido en un tono mas alto a medida que la fuente se acerca al observador y en un tono mas bajo a medida que se aleja del observador<sup>(1,2)</sup>

Posteriormente se descubrió que los principios físicos descritos por Doppler eran aplicables a la luz, Así en el año de 1848, el físico francés Armand Fizeau, aplicando el mismo principio del efecto de las ondas cuando se mueven o se alejan de un observador, determino que los cuerpos celestes que se acercan hacia la tierra son vistos de color azul y los que se alejan de color rojo.

A pesar de todos estos avances en la física de las ondas, no sería sino hasta el siglo XX que el fenómeno Doppler se pudiera aplicar en medicina y lo haría de la mano de otro principio de la acústica el ultrasonido.<sup>(3,4)</sup>

El sonido es energía física que se transmite mecánicamente a través de la materia ya sea sólida líquida o gaseosa en forma de ondas longitudinales a diferentes frecuencias dependiendo del elemento transmisor. El término ultrasonido se refiere a frecuencias particularmente altas, fuera del rango audible humano, este rango o intervalo va de 20 Hz a 20 KHz.

Un Hertz es igual a un ciclo por segundo, un Kiloherzt es igual a mil ciclos por segundo y un Megahertz es igual a un millón de ciclos por minuto. Por frecuencia se entiende el número de vibraciones o ciclos por segundo que transmite una fuente. El principio básico de las técnicas ecográficas es: un transductor emite unos breves impulsos de ultrasonidos, que se propagan por el cuerpo humano, produciendo ecos que se reflejan hacia el transductor y son convertidos en señal eléctrica y posteriormente en imagen que aparece en el monitor.



El sonido es una onda. Las ondas son un cambio variable en el espacio y el tiempo, que transportan energía de un lado a otro. Las ondas pueden originarse de forma mecánica (el sonido), o electromagnéticas (la luz).

El sonido es una onda longitudinal mecánica, cuyo movimiento es paralelo a la dirección del viaje de la onda. Es energía vibracional que, a diferencia de la luz, necesita un medio elástico deformable para su propagación. Las ondas sonoras transfieren su energía mecánica al medio, provocando oscilaciones de sus moléculas alrededor de su posición de equilibrio y cambios periódicos de la presión, densidad y temperatura del medio. La presión, densidad y temperatura del medio, así como el movimiento de las partículas, son variables acústicas, que cambian en función del tiempo y del espacio.

Los sonidos audibles, son aquellos sonidos cuyos cambios de presión pueden ser detectados por el oído humano. Los ultrasonidos son oscilaciones mecánicas como los sonidos audibles, pero con frecuencias por encima de la banda perceptible acústicamente. Los sonidos se clasifican según su frecuencia en: infrasonidos 0-20 Hz. Sonidos audibles de 20 Hz – 20kHz. Ultrasonidos 20 kHz- 1GHz, hipersonidos.<sup>(3)</sup>

Para la generación de ondas de ultrasonido se utilizan transductores a base de cristales de cuarzo. El cristal de cuarzo tiene dos propiedades fundamentales, la primera es que si le aplicamos pulsos de voltaje, el cristal se expande y se contrae, si los pulsos se aplican muy rápido entonces el cristal vibra a alta velocidad y produce ondas de ultrasonido, la segunda propiedad básica del cristal de cuarzo es que si le aplicamos una fuerza externa mecánica, como el ultrasonido, el cristal convierte esta

energía mecánica en energía eléctrica generando un voltaje. Este fenómeno es llamado efecto piezo-eléctrico.

Actualmente a un transductor se aplican pulsos de alto voltaje de aproximadamente 100 voltios. El transductor los convierte en ondas de ultrasonido que son transmitidas dentro del cuerpo humano. Cuando las ondas de ultrasonido alcanzan una frontera entre dos medios diferentes, parte de ellas son reflejadas al transductor, Estas ondas o ecos reflejados son convertidos por el transductor en voltaje, el cual será usado como señal de recepción.

**MODO B:** La letra B para modo B significa brillantez (del ingles bright). Esto quiere decir que las señales de ultrasonido recibidas de regreso por el transductor son moduladas en intensidad de forma tal que una imagen de sección trasversal puede ser mostrada en dos dimensiones en un monitor. Este modo nos permite observar estructuras internas de un paciente.

**MODO M:** La letra M para modo M significa movimiento (del ingles movement) Este modo es útil para estudiar estructuras con movimiento. En este modo un solo haz de ultrasonido atraviesa un punto elegido y el barrido en el tiempo nos permite observar y medir ese punto seleccionado.

## DOPPLER DE ONDA PULSADA.

Esta técnica proporciona excelente resolución en distancia y se puede emplear en conjunto con el modo B en tiempo real permitiendo colocar el volumen muestra a voluntad sobre un punto en particular que se esta observando en el modo B. Como en la visualización en escala de grises, los dispositivos de Doppler pulsado transmiten pulsos sonicos cortos y posteriormente esperan el eco de retorno. Al modificar el tiempo de demora entre la transmisión y la recepción de la onda sonica es posible determinar la localización (es decir la profundidad) a la que se origina la señal Doppler. Esta localización se denomina volumen de muestra. El tamaño del volumen de muestra se puede modificar cambiando la duración del tiempo que la sonda recibe las señales de retorno. Utilizando una imagen estándar en escala de grises para visualizar los vasos de interés, la posición del volumen de muestra Doppler se puede ajustar de modo que las señales se obtienen a partir de vasos específicos. Esta combinación de ecografía en escala de grises con ecografía Doppler pulsado se denomina ecografía Doppler duplex. <sup>(3)</sup>

El cambio de frecuencia también es proporcional al coseno del ángulo. A un ángulo Doppler de  $90^\circ$  (flujo sanguíneo perpendicular a la dirección del sonido),  $\cos$  del ángulo = 0 y no se detecta ningún cambio de frecuencia Doppler. Por otro lado, a un ángulo de frecuencia Doppler de  $0^\circ$  (el flujo sanguíneo y la dirección del sonido son paralelos),  $\cos$  del ángulo = 1. Puesto que este es el valor máximo posible de coseno del ángulo, el cambio de frecuencia Doppler es máximo a un ángulo de  $0^\circ$ .

## DOPPLER DE ONDA CONTINUA.

Esta técnica permite observar flujo sanguíneo en color en el modo B en tiempo real. Los principios básicos son idénticos a los del Doppler de onda pulsada excepto que la información obtenida con color es mediante varias muestras, a diferencia del doppler pulsado que es una sola muestra. Es importante señalar que en condiciones normales se observa en rojo el flujo sanguíneo que se acerca y en azul el que se aleja del transductor.

El efecto Doppler afecta a todas las ondas, como el sonido o la luz, y consiste en un cambio en la frecuencia de la onda debido al movimiento del observador o de la fuente.

La forma más sencilla de utilizar este efecto en medicina consiste en que la fuente y el observador (receptor) sean dos cristales, uno transmisor y otro receptor, que suelen situarse muy próximos en un transductor manual. Se aplica una señal eléctrica cíclica continua al cristal transmisor, con lo que se genera una corriente de ultrasonido.

Cuando este ultrasonido se reparte o refleja en una estructura móvil del organismo, se produce un cambio Doppler en su frecuencia. Y regresa al cristal receptor. (Detector)., También se detectan los ultrasonidos reflejados por superficies estáticas, pero que no han sufrido el efecto Doppler en su frecuencia. Una vez recibido las ondas de sonido reflejadas, el instrumento doppler separa las señales de las estructuras móviles y estáticas en función de su diferente frecuencia

Los instrumentos Doppler para flujo sanguíneo deben ser muy sensibles para poder detectar las débiles señales producidas por la sangre en movimiento en presencia de las señales procedentes de los tejidos estáticos o en movimiento mucho mas intensas.<sup>(1)</sup>

En la técnica Doppler OP se aplica la señal excitación eléctrica al cristal en forma de pulsos cada uno de unos 10 ciclos, a intervalos regulares.

De este modo se reciben ecos separados de forma regular desde el reflector, que pueden considerarse como muestras de la señal que se habría recibido si se hubiera transmitido una onda pulsada.

El transductor de una unidad OC básica tiene dos cristales piezoelectricos independientes. Dado que el cristal transmisor esta programado para generar una onda continua, el segundo se utiliza para detectar el ultrasonido reflejado.

## ***RITMOS BIOLÓGICOS.***

---

Los ritmos biológicos no constituyen un fenómeno casual ni un seguimiento pasivo de las condiciones ambientales, sino que forma parte de una adaptación al entorno que es fundamental para la supervivencia de las especies. Debe diferenciarse el concepto de ritmo del de ciclo. Este último consiste en la sucesión de acontecimientos que tienen lugar de forma repetitiva siempre en el mismo orden sin tener en cuenta el tiempo en que tiene lugar. Cuando un ciclo ocurre en un intervalo de tiempo constante y previsible se habla de ritmo. La frecuencia nos indica el número de ciclos que tiene lugar por unidad de tiempo, y el periodo es el tiempo en que tarda en repetirse el ciclo. El ritmo puede ser endógeno o exógeno según es generado por el propio organismo o no. <sup>(8)</sup>

Los ritmos se pueden dividir en tres tipos principales según su frecuencia. Ritmos circadianos son aquellos que tienen una frecuencia próxima a la diaria, es decir entre 20 y 28 horas. En este grupo se encuentra la mayoría de los ritmos que se estudian en cronobiología. Los ritmos ultradianos son aquellos que tienen una frecuencia superior a la diaria, es decir un periodo inferior a las 20 hrs. Los ritmos infradianos son aquellos cuya frecuencia es inferior a la diaria, es decir con un periodo a las 28 horas.

*Estructura y fisiología de los ritmos circadianos.*

El sistema circadiano es el conjunto de estructuras cuya misión consiste en organizar a los ritmos de determinados procesos fisiológicos. Este sistema consta de las siguientes estructuras: 1.- el núcleo supraquiasmático, 2.- las vías aferentes, que conducen la información de señales externas al organismo u otras zonas del sistema nervioso al núcleo supraquiasmático, y las vías eferentes, que acoplan el marcapaso con los sistemas efectores. <sup>(6,7,8)</sup>

En el hombre, el núcleo supraquiasmático se encuentra en las paredes del tercer ventrículo, por debajo del hipotálamo y detrás del quiasma óptico. Las vías aferentes consisten en el tracto retinohipotalámico, el tracto geniculohipotalámico, vías procedentes del núcleo del rafe y de las neuronas tubero mamilares de la hipófisis.

Las vías eferentes se pueden clasificar según la zona del sistema nervioso central a la que se proyectan. Entre las vías eferentes que dirigen al hipotálamo destacan las eferentes al núcleo paraventricular, presumiblemente involucrado en el control de los ritmos de funciones hormonales y autonómicas, eferentes al área preóptica, involucrada en la regulación de la temperatura, balance de fluidos y la conducta sexual y finalmente las eferentes al área retroquiasmática desde la cual se envían señales a los hemisferios cerebrales para la regulación de la conducta, al tronco encefálico regulación autonómica y a la medula espinal control sensorial y motor.

Por otro lado las vías eferentes que se dirigen a partes fuera del hipotálamo incluyen las que se proyectan al tálamo locomoción, sistema límbico, y al núcleo geniculado lateral

## ***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.<sup>(19,20)</sup>

Irbesartan 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 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.<sup>(11, 17,18)</sup>

Irbesartan tiene una vida media en plasma de 11-15 horas, se una a proteínas en un 90 %. El fármaco se absorbe rápidamente después de su administración oral y tiene una biodisponibilidad de 60 a 80 %, la ingestión de comida no tiene efecto en su absorción.

Irbesartan sufre metabolismo hepático vía unión glucoronica y oxidativa; ningún metabolito activo se ha identificado. Después de una sola dosis de 150 mg se excretan 20 % de la dosis por vía renal y aproximadamente el 30 % por bilis.



## **CRONOFARMACOLOGIA.**

---

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. <sup>(9,10)</sup>

La crono farmacología es el estudio de la relación entre los ritmos biológicos y la acción de los medicamentos en el organismo. La 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. Con respecto al origen y evolución de los ritmos, los circadianos estarían relacionados geofísica mente con la rotación de la tierra alrededor de su propio eje y los circanuales (con un periodo de alrededor de año) con la traslación de la tierra alrededor del sol.

Fue hasta 1729, a partir de los trabajos del astrónomo J.J. de Mairan, que se aceptó la naturaleza endógena del origen de los ritmos biológicos; este investigador reportó, en una breve comunicación a L'Académie Royale des Sciences de Paris, que los cambios circadianos en la posición de los apéndices del heliotropo persisten aun en condiciones de oscuridad constante. La persistencia de los ritmos biológicos en organismos que se someten a condiciones constantes han sido extensamente confirmados para muchas especies, desde eucariontes hasta el hombre.

## ***ÍNDICE DE RESISTENCIA.***

---

El sistema circulatorio es extremadamente complejo, tanto en su estructura como en función, el flujo sanguíneo está influido por muchos factores, incluyendo la función cardíaca, la elasticidad de las paredes el tono del músculo liso vascular y los distintos patrones, dimensiones e interconexiones de los millones de ramificaciones de los vasos.

Para que se produzca flujo sanguíneo entre dos puntos cualquiera del sistema circulatorio tiene que haber una diferencia de energía entre estos dos puntos, habitualmente la diferencia de energía se refleja como una diferencia de presión. Durante el flujo la sangre pierde energía de forma continua debido a la fricción entre sus capas. La energía necesaria para mantener el flujo se restaura continuamente por la acción de bombeo del corazón que fuerza a moverse a la sangre desde el sistema venoso hacia el sistema arterial, manteniendo así la presión arterial y la diferencia de energía para que se produzca flujo.

En cada latido cardíaco se inyecta un volumen de sangre en el sistema arterial dando como resultado una onda de presión que viaja a través del árbol arterial. La acción de bombeo del corazón mantiene un gran volumen de sangre en el extremo arterial de la circulación y por tanto proporciona la alta diferencia de presión necesaria para mantener el flujo entre los extremos arterial y venoso.

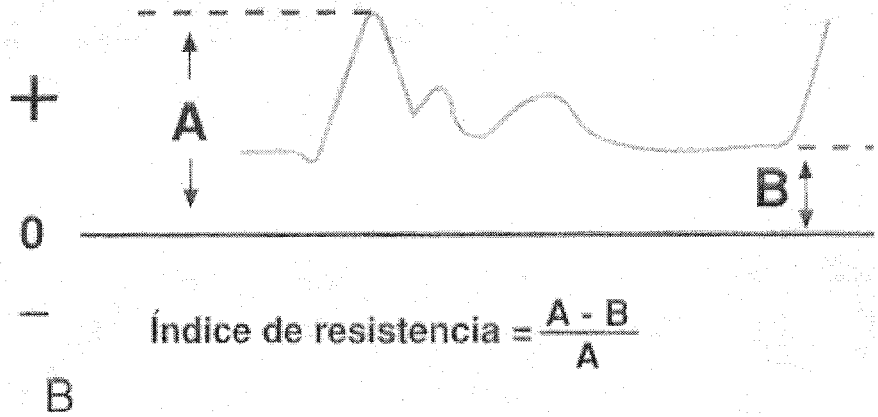
Debido a la acción intermitente de bombeo del corazón, la presión y el flujo varían de forma pulsátil. Durante la fase rápida de la eyección ventricular, aumenta el volumen sanguíneo en el extremo arterial, subiendo

la presión en el pico sistólico, durante la última parte de la sístole cuando disminuye la eyección cardiaca, la salida a través de los vasos de resistencia periférica excede el volumen que ha inyectado el corazón y comienza a disminuir la presión. Esta disminución continua durante toda la diástole, mientras la sangre sigue fluyendo desde las arterias a la micro circulación.

---

Parte del trabajo cardiaco lleva directamente la sangre hacia delante, pero una gran parte de la energía de cada contracción cardiaca da lugar a una distensión de las arterias que sirve de reservorio para almacenar el volumen sanguíneo, este almacenamiento de energía proporciona durante la diástole un flujo continuo a los tejidos. <sup>(12,13)</sup>

Se puede medir cualitativamente la pulsatilidad y la resistencia al flujo, bien mediante la inspección visual de las formas de las ondas del espectro Doppler. La evaluación cualitativa de la pulsatilidad a menudo es suficiente para el diagnostico clínico, pero en algunas situaciones es deseable una evaluación cuantitativa. Se pueden utilizar varios métodos los mas utilizados en clínica son el índice de pulsatilidad (IP), el índice de resistencia (IR) la relación sístole- diástole. (S/D) <sup>(14)</sup>



Donde A es la velocidad sistólica máxima y B es la velocidad diastolica.

El índice de resistencia (Índice de Porcelout) es un parámetro muy utilizado para caracterizar la forma de la onda por ultrasonografía Doppler. El índice de resistencia es definido como  $(S-D) / S$ . Donde S es la velocidad sistólica máxima y D es la velocidad diastolica. <sup>(14)</sup>

Diversos estudios tanto en vivo como in Vitro han estudiado la relación entre el índice de resistencia y la resistencia vascular. Los cuales han demostrado que el índice de resistencia es proporcional a la resistencia de los vasos. <sup>(12,13)</sup>

### ***PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.***

La hora de administración de un fármaco es un factor que puede determinar la intensidad de su efecto.

Tomando en cuenta que la dosificación farmacológica antihipertensiva es de manejo prolongado, es indispensable conocer la forma en que diferentes factores, en especial la hora de administración del fármaco influye en su eficacia.

### ***JUSTIFICACION.***

En relación a la poca información con que se cuenta sobre la cronergia de Irbesartan se realizo el siguiente trabajo, en el cual proponemos investigar la utilidad del ultrasonido Doppler mediante la medición del IR, S/D VD VS, sobre el efecto vasodilatador del fármaco administrado a voluntarios sanos en tres horarios distintos, a través de la medición del flujo de la arteria humeral.

## **HIPOTESIS.**

El efecto de la administración aguda de Irbesartan, en voluntarios sanos sobre el IR. S/D VSP Y VD de la arteria humeral evaluados mediante ultrasonido Doppler es dependiente de la hora de administración del fármaco.

## ***OBJETIVO GENERAL.***

Evaluar la cronergia de Irbesartan mediante el cambio en el flujo 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).



### ***OBJETIVOS ESPECIFICOS.***

Evaluar el IR, S/D, VS y la VD de la arteria humeral antes y después de la administración de 150 MG de Irbesartan o placebo en voluntarios sanos.

Comparar el flujo en el diámetro de la arteria humeral al administrar Irbesartan en tres horarios diferentes, y después de tres hrs de administrado el fármaco.

### ***MATERIAL Y METODOS.***

Universo:

Hombres voluntarios sanos.

Muestra:

24 voluntarios sanos.

### ***DISEÑO EXPERIMENTAL***

Clínico, Prospectivo, longitudinal, experimental y doble ciego.

***CRITERIOS DE INCLUSION.***

- 1.-Voluntarios sexo masculino.
- 2.-18 a 25 años.
- 3.-Sanos.
- 4.-Sin antecedentes de alergia a fármacos.
- 5.-Hábitos de sueño regulares.
- 6.- IMC normal.

***CRITERIOS DE ELIMINACION.***

Voluntarios que no se sujeten a lo establecido en el protocolo.  
Por solicitud del voluntario.

***VARIABLES DE ESTUDIO.***

Índice de resistencia.  
Cociente sístole/diástole.  
Velocidad sistólica.  
Velocidad diastolica.

***PROCEDIMIENTO.***

Previo selección de voluntarios sanos se realizó historia clínica y consentimiento informado y aplicando criterios de inclusión, se asignaron aleatoriamente 12 voluntarios sanos a un grupo experimental (150mg) de Irbesartan y 12 al grupo placebo. Se citó a los voluntarios 30 min. Antes de las Hrs. de medición es decir a las 7:00am 13:00pm y 19:00pm en este momento se realizaron mediciones de la TA, Así como del IR, VS, VD y la relación S/D. Las mediciones se realizan en decúbito supino y con esfigomanómetro digital marca Omrón, así como con ultrasonido Medison 6000 con transductor lineal de alta frecuencia. Se identificó la arteria humeral derecha y se realizaron las mediciones. Posteriormente se administran 150mg de Irbesartan y placebo a ambos grupos. Se citaron tres Hrs. Después de la administración del fármaco y placebo. Posteriormente en ambos grupos se procedió a medir el flujo de la arteria humeral, con los mismos valores. Las mediciones se realizaron a intervalos de tres días entre cada toma. Los resultados se anotaron en formatos elaborados para tal fin.

***ANALISIS ESTADISTICO.***

Se realizo estadística descriptiva, análisis de varianza para comparación entre los tres horarios de administración y ajuste Cosinor para el análisis de variación circadiana del efecto farmacológico.

**RESULTADOS.**

La tabla 1 muestra las variables demográficas de los voluntarios participantes.

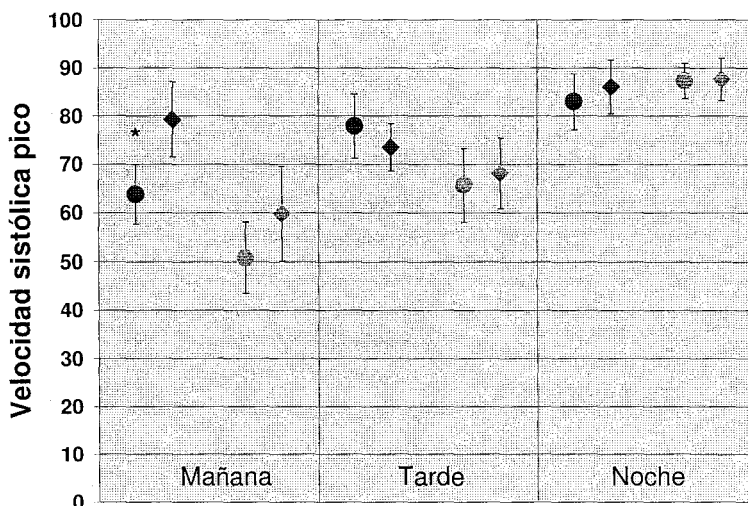
	Edad(años)	Talla (m)	Peso (Kg.)	IMCkg/m <sup>2</sup>
<b>CONTROL</b>	19.6 ± 1.0	1.68±.03	65.1± 7.6	22.8±2.5
<b>EXP.</b>	20.2±1.4	1.70±.06	66.0±9.0	22.2±2.4

En la tabla 2 se anotan la media ± desviación estándar para la VS, VD, VS/VD e Índice de Pourcelot para los grupos control y experimental en los horarios de observación.

	Mañana				Tarde				Noche			
	Control		Experimental		Control		Experimental		Control		Experimental	
	Ant	Des	Ant	Des	Ant	Des	Ant	Des	Ant	Des	Ant	Des
<b>VS</b>												
<b>Med</b>	63.8	79.3	50.8	59.8	77.9	73.5	65.7	68.1	83.0	86.1	87.3	87.6
<b>DeEs</b>	21.4	27.0	25.3	33.6	23.0	16.9	26.4	25.5	20.0	19.2	12.7	15.3
<b>VD</b>												
<b>Med</b>	15.7	23.9	13.5	19.0	25.3	28.1	18.7	19.7	26.6	26.1	26.2	27.8
<b>DeEs</b>	6.0	10.1	6.1	10.8	7.3	16.6	8.3	6.8	6.6	8.9	6.5	7.1
<b>VS/VD</b>												
<b>Med</b>	4.18	3.37	3.79	3.22	3.07	3.20	3.71	3.42	3.15	3.46	3.49	3.32
<b>DeEs</b>	1.35	0.60	1.39	0.47	0.54	0.50	0.65	0.76	0.40	0.55	0.78	0.84
<b>IP</b>												
<b>Med</b>	0.74	0.69	0.71	0.68	0.68	0.70	0.71	0.70	0.68	0.70	0.69	0.68
<b>DeEs</b>	0.07	0.06	0.09	0.05	0.05	0.05	0.05	0.07	0.04	0.05	0.07	0.08

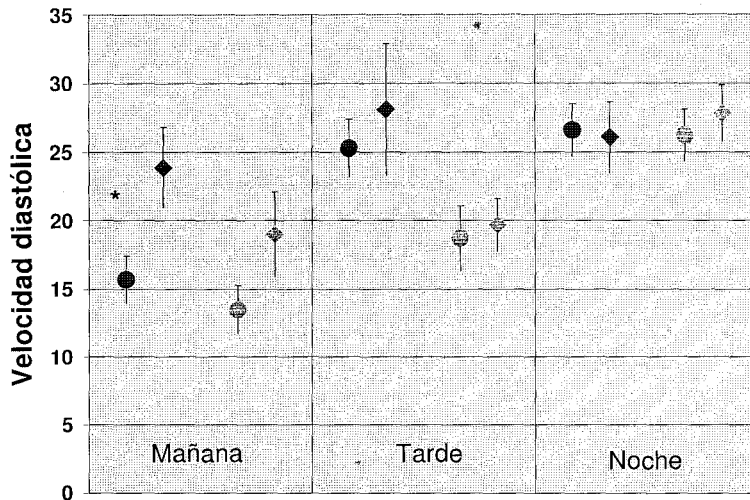
En las graficas de la 1 a la 4 se muestra la media y el error estándar para VS, VD, VS/VD e Índice de Pourcelot, respectivamente.

En estas figuras se observa un resultado consistente que sugiere la existencia de cronergia farmacológica sobre el flujo: después de hacer una comparación de medidas pareadas, el cambio antes a después de VS, VD e Índice de Pourcelot por la mañana solo resulta significativo para el grupo control y no para el experimental; en los horarios restantes (vespertino y nocturno) ninguno de los cambios resulta significativo, en ninguno de los grupos y para ninguna de las variables mencionadas.



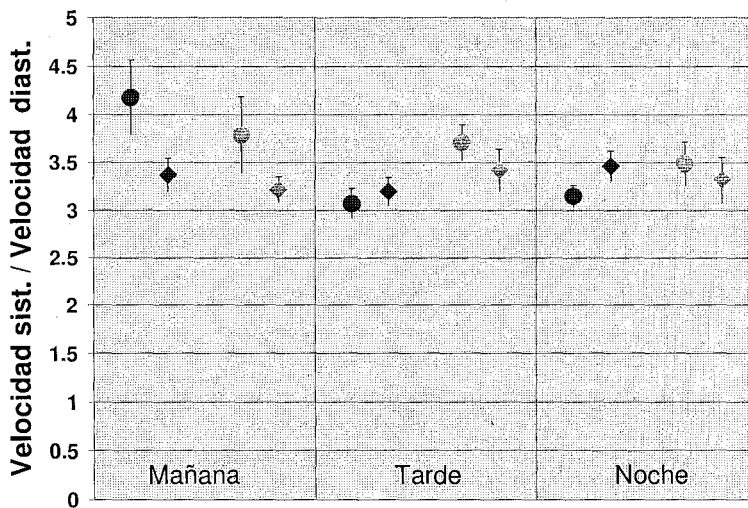
**Grafica 1.** Media y error estándar de la velocidad sistólica pico en los grupos control (azul) y experimental (rojo), antes (círculo) y después (rombo) del tratamiento en los tres horarios de administración.

\* Existe diferencia significativa ( $p=.023$ , prueba de Wilcoxon) en la comparación antes-después para el grupo control por la mañana.

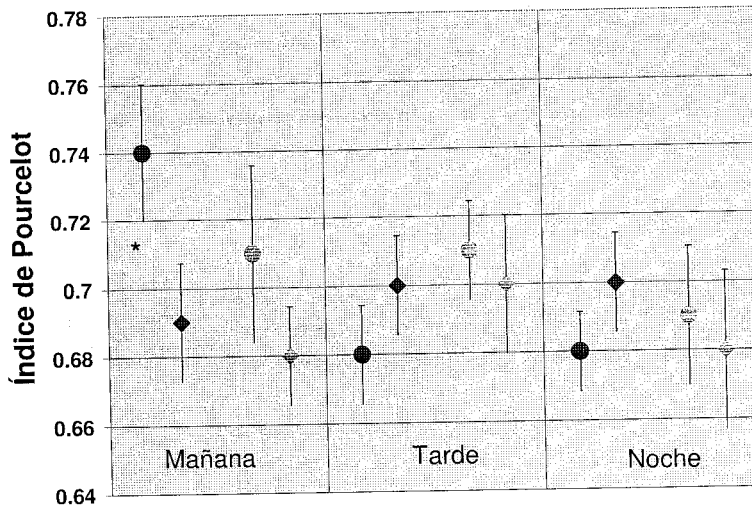


**Gráfica 2.** Media y error estándar de la velocidad diastólica en los grupos control (azul) y experimental (rojo), antes (círculo) y después (rombo) del tratamiento en los tres horarios de administración.

\* Existe diferencia significativa ( $p=0.023$ , prueba de Wilcoxon) en la comparación antes-después para el grupo control por la mañana.



**Gráfica 3.** Media y error estándar del cociente (velocidad sistólica pico) / (velocidad diastólica) en los grupos control (azul) y experimental (rojo), antes (círculo) y después (rombo) del tratamiento en los tres horarios de administración. No existe diferencia significativa (Prueba de Wilcoxon) en ninguno de los casos.



**Figura 4.** Media y error estándar del Índice de Pourcelot en los grupos control (azul) y experimental (rojo), antes (círculo) y después (rombo) del tratamiento en los tres horarios de administración.

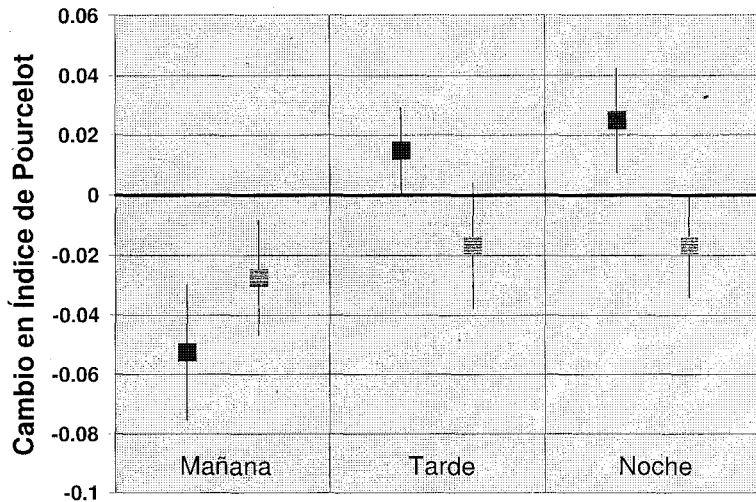
\* Existe diferencia significativa ( $p=.031$ , prueba de Wilcoxon) en la comparación antes-después para el grupo control por la mañana.

La grafica 5 muestra la comparación de medias para el efecto del tratamiento (considerado éste como la medida posterior menos la previa a la administración de fármaco o placebo), para el Índice de Pourcelout en los tres horarios de administración.

Al realizar el análisis estadístico correspondiente (prueba U de Man Whitney), en ninguno de los horarios se encontró diferencia estadística significativa entre los grupos.

Para el resto de las variables evaluadas tampoco se encontró diferencia estadística significativa entre los grupos.





*Gráfica 5. Media y error estándar para la diferencia entre las evaluaciones posterior y anterior al tratamiento del Índice de Pourcelot en los grupos control (azul) y experimental (rojo).*

En la tabla 3 se muestran la media y desviación estándar para las evaluaciones basales de VS, VD, VS/VD e Índice de Pourcelout, considerando los 24 participantes en los tres horarios de observación antes de la administración de fármaco o placebo.

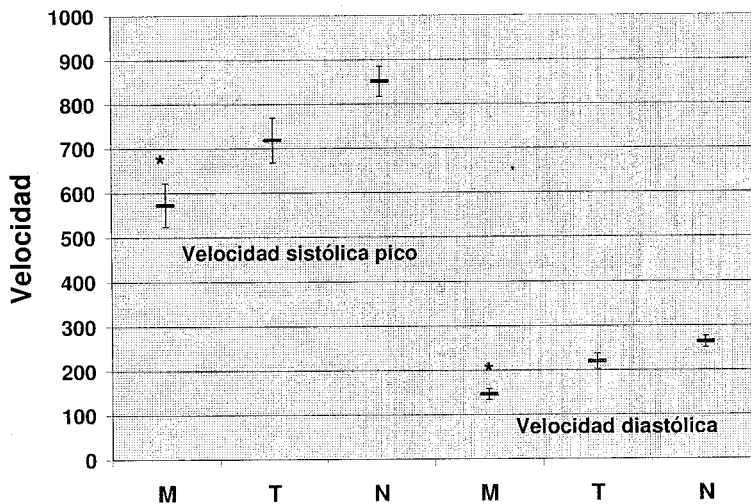
El análisis de varianza (prueba de Friedman) muestran que hay diferencia estadísticamente significativa para VS y VD en la comparación de los tres horarios de evaluación ( $p=.002$ ); la diferencia se presenta para la evaluación matutina en comparación con los horarios vespertino y nocturno, sin diferencia entre estos últimos; la figura 5 ilustra estos resultados.

**Tabla 3. Media (Med) y desviación estándar (DeEs.±) para las evaluaciones basales por la mañana (mañ), tarde (tar) y noche (noc) de VS (cm/s), VD (cm/s), VS/VD e Índice de Pourcelot (IP) en los 24 participantes, antes de la administración de fármaco o placebo.**

	VS **			VD **			VS/VD			IP		
	Mañ*	Tar	Noc	Mañ*	Tar	Noc	Mañ	Tar	Noc	Mañ	Tar	Noc
<b>Med</b>	572.7	718.1	851.5	146.0	220.1	264.1	3.98	3.39	3.32	0.73	0.70	0.69
<b>DeEs(±)</b>	238.6	250.0	165.5	60.2	83.9	64.0	1.36	0.67	0.63	0.08	0.05	0.05

\*\*  $p=.002$ , prueba de Friedman

\*  $p<.003$ , en comparación con Tar y con Noc, Prueba de Wilcoxon



**Grafica 6.** Media y error estándar para la velocidad sistólica pico y la velocidad diastólica para las 24 evaluaciones previas al tratamiento por la mañana (M), tarde (T) y noche (N).

\* En ambos casos, la velocidad es menor para la evaluación matutina ( $p < .003$ , prueba de Wilcoxon).

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La gran dispersión de valores que se muestra en la tabla 2 es característica en varios reportes de investigación. Esto parece indicar que las variables evaluadas se ven afectadas por múltiples factores tanto externos (técnica de medición, evaluador, entorno) como internos del sujeto (presión arterial, actividad adrenérgica, entre otras). Por lo que en estas condiciones, resulta difícil detectar diferencias entre los grupos.

Los resultados para las medidas basales, mostrados en la tabla 3 y figura 5, sugieren la existencia de un ritmo circadiano para VS y VD, con valores menores por la mañana.

En la evaluación de la acción farmacológica, sobre las variables en estudio, los resultados en la tabla 2 y en las figuras 1, 2 y 4 muestran evidencia del efecto de irbesartan sobre las variables en estudio: por la mañana el grupo control muestra un incremento significativo de VS y VD que no se confirma en el grupo experimental. Lo anterior puede interpretarse como un bloqueo farmacológico del cambio observado, es decir: los resultados sugieren que el incremento de velocidad después del tratamiento (estadísticamente observado en el grupo control) se ve parcialmente bloqueado por la acción de irbesartan (asociado posiblemente a cambios en la presión arterial o en la resistencia vascular). Sin embargo, la comparación entre grupos no señala una diferencia estadística significativa que avale este resultado.

**Por lo anteriormente señalado puede concluirse que:**

- **Existe evidencia de un ritmo circadiano solo para VS y VD.**
- **El análisis estadístico “antes y después” sugiere cronergia para el fármaco, con un efecto sobre VD y VS por la mañana que no se aprecia en los turnos vespertino o nocturno. Sin embargo, la comparación entre grupos no confirma este resultado.**
- **Para que las evaluaciones de flujo a través de Doppler color puedan ser de utilidad en la detección de efecto farmacológico, deben ser objeto de un rígido control los factores tanto internos como externos que afectan a las variables bajo estudio.**

BIBLIOGRAFIA.

1. - White DN (1982) Johann Christian Doppler and his effect\_ a brief history. *Ultrasound Medicine and Biology* 8:583-591.
2. - McDicken WN (1991) *Diagnostic Ultrasonics: Principles and Use of Instruments.* London: Churchill Livingstone.
3. - Manuel Mirelles Hernández. Guía de diagnóstico vascular no invasivo. Parte I Principios físicos e instrumentación.
4. - Fish P (1990) *Physics and Instrumentation of Diagnostic Medical Ultrasound.* Chichester: Wiley.
5. - Hassler C, Burnier M. Circadian variations in blood pressure: implications for chronotherapeutics.
6. - Levy F, Schiber U. Circadian rhythms: mechanism and therapeutic implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 207; 47: 593-628
7. - Kraft M, Marian RJ. Related Articles, Chronobiology and Chronotherapy in Medicine. *Dis Mon.* 1995 Aug; 41(8):501-575.
8. - Ohdo S. Development of new chronopharmacotherapies based on biological rhythm. *Yakugaku Zasshi.* 2002 Dec; 122(12):1059-80
9. - Ohdo S. Chronopharmacology focused on biological clock. *Drug Metab Pharmacokinetic.* 2007 Feb 25; 22(1):3-14.

10. - Lemmer B. The clinical relevance of chronopharmacology in therapeutics. *Pharmacol Res.* 1996 Feb; 33(2):107-15.
- 11.-Adams MA, Trudeau L. Ibesartan: Review of pharmacology and comparative properties. *Can J Clin Pharmacol* 2000 spring; 7(1):22-31
12. - Ronal O. Bude, MD. Jonothan M, MD. Relationship between the Resistive Index and vascular compliance and Resistance. *Radiology* 1999; 211: 411-417.
13. - Halpern EJ, Merton DA, Forsebr F. Effect of distal resistance on Doppler U.S. flow patterns. *Radiology* 1998; 206: 761-766.
14. - Middleton, Kurtz, Hertzberg. *Ecografía.* 2005. Harcourt 2002
- 15.-Paul L. Allan, Paul A. Dubbins, Mayron A. Pazniac. *Ecografía Doppler Clínica.* Ediciones Harcourt.
- 16.-Cesar S. Pedrosa, Rafael Casanova. *Diagnostico por imagen.* Mc Graw Hill. 2002.
17. - Dina R, Safari M. Angiotensin II-receptor antagonist: an overview. *Am J Health Syst Pharm.* 2000 Jul 1; 57(13):1231-41.

18.- R. Hernández, B Sosa-Canache, M Velazco. MJ Armas-Hernández, MC Armas-Padilla and. R Cammarata. Angiotensin II receptor antagonist role in arterial hypertension. Journal of Human Hypertension. 2002 16(suppl).s93-s99

19. - Kurland L. The antihypertensive response to irbesartan treatment from a pharmacogenetic perspective. Minerva Med. 2003 Aug; 94(4):251-8.

20. - Croom KF, Current MP, Goa KL, Perry CM. Irbesartan: a review of its use in hypertension and in the management of diabetic nephropathy. Drugs. 2004; 64(9):999-1028.