



CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ASISTENCIA EN TECNOLOGÍA Y  
DISEÑO DEL ESTADO DE JALISCO, A.C.



Estudio Clínico de Farmacovigilancia con Valsartán como terapia de base  
en pacientes Mexicanos con Hipertensión Arterial esencial.

# TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

**MAESTRA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

PRESENTA

**M.C.P. KARINA VARGAS TINOCO**

Director de Tesis: Dr. Emmanuel Díaz Martínez

Co-Director de Tesis: Dr. Jorge Eduardo Herrera Abarca

Asesor: MCIC. Gisela Larisa Herrera Rodríguez

GUADALAJARA, JALISCO, MARZO 2018

## **Agradecimientos y dedicatorias**

A través de estas líneas quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que con su gran soporte científico y humano han colaborado en la realización de este trabajo de investigación.

En primer lugar, quiero agradecer a las instituciones que han hecho posible la realización de esta maestría, al Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C. y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.-

Especial mención para la Unidad Clínica y Unidad Analítica de la Clínica de Enfermedades Crónicas y de Procedimientos Especiales, C.S. Gracias por la confianza y las facilidades otorgadas durante la realización de este proyecto; Gracias a todo el personal que con su colaboración ayudaron a culminar este proyecto: enfermeras, químicos de procesamiento de muestras, personal médico, estadístico, químico de la unidad analítica, personal de gestión de calidad y administrativo.

Agradezco al Dr. Néstor Emmanuel Díaz Martínez por compartir sus conocimientos, competencia y experiencia. Gracias por su paciencia y su tiempo dedicado a mi trabajo.

Daniel, gracias por siempre tener un momento para compartir tus conocimientos, agradezco tu infinita paciencia. Agradezco el apoyo y confianza en mi trabajo, tu capacidad para guiar mis ideas ha sido un aporte invaluable, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación como investigadora.

Gracias Dr. Jorge Herrera y Dra. Larissa Herrera, por todas sus enseñanzas, experiencias y por compartir con nosotros sus conocimientos.

A los Laboratorios Ultra, por permitir el uso de los datos del estudio de farmacovigilancia para la realización de esta tesis.

A todos ustedes mi reconocimiento y gratitud.

Guadalajara, Jalisco a 16 de Marzo de 2018.

CONSEJO INSTITUCIONAL DE POSGRADO  
DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ASISTENCIA EN TECNOLOGÍA Y DISEÑO  
DEL ESTADO DE JALISCO, A.C.  
PRESENTE

Los abajo firmantes miembros del Jurado del Examen de Grado estudiante **M.C.P. Karina Vargas Tinoco**, una vez leída y revisada la Tesis titulada “ESTUDIO CLÍNICO DE FARMACOVIGILANCIA CON VALSARTAN COMO TERAPIA DE BASE EN PACIENTES MEXICANOS CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL” aceptamos que la referida tesis revisada y corregida sea presentada por el estudiante para aspirar al grado de Maestro en Investigación Clínica durante el examen correspondiente.

Y para que así conste firmamos la presente al día 16 del mes de marzo del año 2018.

MCIC. Gisela Larisa Herrera Rodríguez  
*Presidente*

Dr. Eduardo Padilla  
*Secretario*

Dr. Emmanuel Díaz Martínez  
*Vocal*

Dr. Jorge Eduardo Herrera Abarca  
*Comité*

## **ÍNDICE DE CONTENIDO**

	<b>Página</b>
1. Introducción.....	6
1.1. Definiciones.....	7
1.2. Información del producto.....	9
1.2.1. Farmacología de Valsartán.....	9
1.2.1.1. Absorción.....	9
1.2.1.2. Distribución.....	10
1.2.1.3. Metabolismo.....	10
1.2.1.4. Excreción.....	10
1.2.1.5. Farmacodinámica (mecanismos de acción).....	11
1.2.2. Propiedades farmacológicas.....	11
1.2.3. Eficacia terapéutica.....	11
1.2.4. Reacciones adversas.....	11
2. Marco teórico.....	13
3. Planteamiento del problema.....	16
4. Justificación.....	17
5. Hipótesis.....	18
6. Objetivos.....	18
7. Metodología.....	18
7.1. Diseño de estudio.....	18
7.2. Población.....	18
7.2.1. Criterios de Inclusión:.....	19
7.2.2. Criterios de No Inclusión:.....	19
7.2.3. Criterios de Exclusión (baja):.....	20
7.2.4. Criterios de Eliminación (baja con reposición):.....	20
7.2.3. Variables de estudio.....	20
7.2.3.4. Variable independiente.....	20
7.2.3.5. Variables dependientes.....	20
7.3. Descripción del proceso y de visitas clínicas.....	23
I. Pacientes hipertensos con patología asociada.....	24

II. Seguimiento clínico .....	25
III. Alternativas terapéuticas de la hipertensión .....	26
7.4. Reporte de eventos adversos .....	27
7.5. Precauciones .....	27
7.6. Monitoreo de eventos adversos .....	28
7.7. Periodo de observación de los eventos adversos.....	28
7.8. Definiciones de eventos adversos .....	28
7.8.1. Evento adverso .....	28
7.8.2. Evento/Reacción adverso(a) serio(a) .....	29
7.8.3. Evento Adverso Inesperado .....	30
7.9. Relación del evento adverso con el producto de investigación.....	30
7.10. Severidad del evento adverso.....	31
7.11. Documentación y reporte de los eventos adversos serios .....	32
8. Análisis estadístico .....	32
9. Consideraciones éticas.....	32
10. Cronograma.....	33
11. Resultados.....	34
12. Discusión. ....	45
13. Conclusiones. ....	47
14. Referencias: .....	48
15. Anexos.....	43

## II. ABREVIATURAS

<b>ARA</b>	Antagonista al receptor de angiotensina
<b>BHC</b>	Biometría Hemática Completa
<b>CEI</b>	Comisión de Ética e Investigación
<b>CECYPE SC</b>	Clínica de Enfermedades Crónicas y de Procedimientos Especiales,
<b>COFEPRIS</b>	Comisión Federal Para Protección contra Riesgos Sanitarios
<b>EA</b>	Evento Adverso
<b>EAS</b>	Evento Adverso Serio
<b>EGO</b>	Examen General de Orina
<b>FCI</b>	Forma de Consentimiento Informado
<b>FC</b>	Frecuencia Cardíaca
<b>FR</b>	Frecuencia Respiratoria
<b>FRC</b>	Forma de Reporte de Caso
<b>h</b>	Hora
<b>IECA</b>	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal
<b>IP</b>	Investigador Principal (Coordinador del Estudio, Unidad Clínica)
<b><math>K_e</math></b>	Constante de Eliminación
<b>min</b>	Minuto
<b>mL</b>	Mililitro
<b>PAS</b>	Presión arterial sistólica
<b>PAD</b>	Presión arterial diastólica
<b>PNOs</b>	Procedimientos Normalizados de Operación
<b>QS</b>	Química sanguínea
<b>T ó t</b>	Tiempo

## 1. Introducción

La farmacovigilancia como política de salud tiende a cubrir la necesidad de asegurar el uso racional de los medicamentos a todos los niveles de atención en salud, generar la información indispensable que retroalimente ese buen uso de la terapia medicamentosa. Esto trasciende fronteras y modelos económicos o sociales de modo tal que la presencia y permanencia de un medicamento como un recurso terapéutico, debe al menos satisfacer las premisas básicas de eficacia terapéutica y de seguridad clínica en el campo de la práctica clínica.<sup>(1,2)</sup>

En el campo terapéutico en los últimos años, los antihipertensivos antagonistas de los receptores a angiotensina tipo 2A (ARA2) destacan a raíz de la creciente necesidad por lograr mayores niveles de nefroprotección, cardioprotección y en general mejorar la calidad y la expectativa de vida, con más ventajas que otros tipos de medicamentos antihipertensivos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los inhibidores de los canales lentos de  $Ca^{2+}$ ,  $\beta_1$  bloqueadores, antagonistas  $\alpha_1$ , agonistas  $\alpha_2$ , de diversos diuréticos y de otros más.<sup>(3-4)</sup> Sin embargo, a pesar del conocimiento que se tiene del producto, por normatividad todo medicamento en la Fase IV de la Farmacología Clínica debe contar con un programa de Farmacovigilancia que facilite su control metódico y crítico para apoyar tanto al Sector Salud como a los usuarios del fármaco, en su óptimo manejo. El objetivo central del estudio es generar evidencia del riesgo beneficio del producto en estudio. Esto aplica, de manera independiente, tanto al medicamento innovador como al producto genérico que haya demostrado ser bioequivalente con la referencia. En este proyecto sólo se estudiará el Valsartán.

En la observancia de estas premisas, se cumplirá con un reto asistencial con la exigencia de un ensayo clínico y la aportación de un esfuerzo tanto de tipo social como de tipo científico en el seguimiento médico al menos durante un año de una muestra de 100 pacientes con Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) tratados con VALSARTÁN, como medicamento genérico en presentación de tabletas de 80 mg y como base de la terapéutica, solo o combinado con otros antihipertensivos, según respuesta terapéutica.

## 1.1. Definiciones.

**Evaluación de Riesgo Coronario de Framingham:** es un método de puntuación para calcular el riesgo coronario a los 10 años.

**Evento adverso (EA):** a cualquier suceso médico indeseable que pueda presentarse en un paciente o durante la etapa de investigación clínica de un medicamento o vacuna pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo.

**Evento o reacción médicamente importante:** Aquella manifestación clínica o acontecimiento adverso que a juicio del médico pueden no ser inmediatamente peligrosa para la vida, resultar en la muerte u ocasionar hospitalización, pero que podrían poner en peligro al paciente o requerir de intervención médica para evitar la ocurrencia de alguno de los criterios listados en la definición de reacción adversa grave.

**Falta de eficacia (fallo terapéutico, inefectividad terapéutica):** a la ausencia, disminución o cambios del efecto terapéutico que aparecen de manera inesperada con el uso para la indicación autorizada de medicamentos y vacunas.

**Farmacovigilancia:** a la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas.

**Medicamento:** a toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la



indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios. Como se establece el artículo 221, fracción I, de la Ley General de Salud.

**Medicamento genérico:** a la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y que mediante las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus especificaciones farmacopéicas, perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento de referencia. Como se establece en el Artículo 2o., fracción XIV, del Reglamento de Insumos para la Salud.

**Medicamento en investigación:** a la forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que: a) está siendo probada o utilizada como referencia en un estudio clínico, incluyendo productos que ya tienen una autorización de comercialización pero que son usados o ensamblados (formulados o empacados) de una manera diferente a la forma autorizada; b) es utilizado para una indicación no autorizada, c) es utilizado para obtener más información acerca de la forma autorizada.

**Notificación:** a la acción mediante la cual se hace del conocimiento al CNFV de una SRAM, RAM, EA o ESAVI en el formato emitido para tal fin.

**Perfil de salud de Nottingham:** es un método para medir la percepción de salud y para evaluar en qué forma se ven afectadas las actividades cotidianas por los problemas de salud. Método útil para la valoración de las intervenciones médicas o sociales, como medida de resultado de comparaciones entre grupos, como encuesta en poblaciones seleccionadas, para el seguimiento de pacientes con enfermedades crónicas y para ensayos clínicos en grupos escogidos.

**Privacidad:** a la confianza que deposita cualquier persona en otra, respecto de que los datos personales proporcionados entre ellos serán tratados en los términos establecidos por la Ley General de Transparencia y Acceso a la Información Pública, la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y demás disposiciones aplicables en la materia.

**Reacción adversa a un medicamento (RAM):** a la respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible.

**Reacción adversa inesperada:** a una reacción adversa cuya naturaleza o severidad no está descrita en la información para prescribir del producto, ni en la documentación presentada para su registro sanitario.

**Sobredosis:** al empleo de un medicamento o vacuna a una dosis superior a lo estipulado en su información para prescribir autorizada para una indicación o población determinada.

**Sospecha de reacción adversa a medicamento (SRAM):** a cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseado que ocurre después de la administración de uno o más medicamentos.

**Test Morisky-Green-Levine:** Es un método, validado para diversas enfermedades crónicas, fue desarrollado originalmente por Morisky-Green y Levine para valorar el cumplimiento de la medicación en pacientes con hipertensión arterial. Consiste en una serie de preguntas de contraste con respuesta dicotómica (sí/no), que refleja la conducta del paciente respecto al cumplimiento. Se pretende valorar si el paciente adopta actitudes correctas con relación al tratamiento para su enfermedad; se asume que si las actitudes son incorrectas el paciente es incumplidor. Presenta la ventaja de proporcionar información sobre las causas del incumplimiento.

## **1.2. Información del producto**

### **1.2.1. Farmacología de Valsartán**

#### **1.2.1.1. Absorción**

La absorción oral de valsartán alcanza solo un 25% de biodisponibilidad el consumo con alimentos la reduce al 15%. Se une 95% a proteínas plasmáticas y se elimina principalmente por vía biliar en su forma original, su  $T_{m\acute{a}x}$  es de  $2.17 \pm 0.29$  h por la vía oral y  $1.08 \pm 0.38$  h con tabletas dispersables; con una  $t_{1/2}$  de  $7.07 \pm 2.78$  h ó de  $4.88 \pm 1.14$  h respectivamente. Destaca que la presentación dispersable alcanza  $C_{m\acute{a}x}$  superior en 100% a la presentación de liberación normal. En todo caso la

dosificación recomendada es de administrarlo cada 24 h (Goodman & Gilman 12<sup>a</sup> ed.). Si la formulación demuestra ser importante parece ser que la hora de administración es aún más importante respecto al uso de Valsartán sobre todo para mantener cifras de presión arterial (PA) nocturnas en límites aceptables y también para la disminución de la albuminuria cuando esta está presente en el paciente en cuestión; esto es, que se obtiene un mejor resultado terapéutico con la administración nocturna que con la matutina, al parecer por razones cronobiológicas que no abordaremos aquí.

#### **1.2.1.2. Distribución**

El volumen de distribución de valsartán es bajo,  $0.23 \pm 0.9$  L/Kg (unos 17 L promedio), de manera que su distribución en los tejidos es pobre, atraviesa la barrera placentaria, aparece en leche materna de la rata, no se sabe en el humano, y su unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 95% principalmente a la albúmina (PDR, Goodman & Gilman 12<sup>a</sup> ed.).

#### **1.2.1.3. Metabolismo**

En general el metabolismo de Valsartán es escaso, su vía metabólica no se identifica como parte de ninguna isoforma del citocromo p450. El principal metabolito es inactivo: valeril 4 hidroxil Valsartán y llega a constituir solo el 9% de la dosis inicial; hasta el 80% no se metaboliza, esta característica lo exime de interacciones metabólicas con otros compuestos por inhibición o inducción enzimática (Goodman & Gilman 12<sup>a</sup> ed.).

#### **1.2.1.4. Excreción**

El valsartán se elimina hasta en un 70% por la vía biliar y 30% por la vía renal, dado que se elimina como compuesto activo en su mayor parte, la insuficiencia hepática (no obstructiva) tiene poca repercusión sobre su eliminación y al mismo tiempo siendo tan baja la eliminación renal en caso de insuficiencia de este órgano no repercute en forma importante sobre su eliminación (PDR, Goodman & Gilman 12<sup>a</sup> ed.).

#### **1.2.1.5. Farmacodinámica (mecanismos de acción)**

El mecanismo de acción es por medio de la inhibición muy potente y específica sobre el receptor de la angiotensina II, compitiendo contra la acción vasopresora. Es 20,000 veces más selectivo por el subtipo AT1 que por el AT2 (Goodman & Gilman 12<sup>a</sup> ed.).

#### **1.2.2. Propiedades farmacológicas**

El valsartán no tiene acción sobre otros receptores relativos  $\alpha$  adrenérgicos, a histamina, substancia P, muscarina o 5-hidroxi triptamina, ello lo libra de efectos secundarios afines. Y desde hace una década ya existían reportes de un buen número de estudios multicéntricos en los que se demostró su utilidad como antihipertensivo y su eficacia en la disminución de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en comparación con placebo y con inhibidores de la ECA (Burnier M, Goodman & Gilman 12<sup>a</sup> ed.).

#### **1.2.3. Eficacia terapéutica**

Valsartán ocupa una posición importante en el tratamiento de la enfermedad hipertensiva, incluyendo la nefropatía diabética, porque puede bloquear selectivamente los receptores AT<sub>1</sub> en el sistema renina-angiotensina y reducir la proteinuria en pacientes con daño renal<sup>(5)</sup>. También se ha integrado como un recurso terapéutico para el manejo de la insuficiencia cardiaca congestiva, como alternativa de los inhibidores de la angiotensina convertasa de angiotensina<sup>(6)</sup>. Valsartán ha sido aprobado para el tratamiento en adultos de la hipertensión arterial, de la insuficiencia ventricular izquierda, o de la insuficiencia ventricular izquierda postinfarto del miocardio.

Como antihipertensivo es efectivo en la presión arterial sistólica y diastólica, solo o asociado a otros antihipertensivos<sup>(5,6)</sup>.

#### **1.2.4. Reacciones adversas**

En la mayor parte de los estudios revisados contra placebo, valsartán es muy bien comportado ya que no se diferencia de placebo en el rubro de los eventos adversos,

sin embargo existen reportes pos comercialización en pacientes hipertensos con la siguiente frecuencia:

Muy común (1/10); común (1/100 < 1/10); poco común (1/1,000 < 1/100); raro (1/10,000 < 1/1,000); muy raro (< 1/10,000).

TRASTORNO	FRECUENCIA	REACCIÓN ADVERSA
Infecciones	Común	Infecciones virales
	Poco común	Infecciones del tracto respiratorio superior, faringitis, sinusitis
	Muy raro	Rinitis
Sistema sanguíneo y linfático	Común	Neutropenia
	Muy raro	Trombocitopenia
Sistema inmunológico	Muy raro	Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero
Metabolismo y nutrición	Poco común	Hipercalemia
Psiquiátricos	Poco común	Insomnio, disminución de la libido
Sistema nervioso	Común	Vértigo postural
	Poco común	Sincope
	Raro	Vértigo
	Muy raro	Cefalea
Del oído y laberinto	Poco común	Vértigo
Cardíacos	Poco común	Falla cardíaca
Vasculares	Común	Hipotensión ortostática
	Poco común	Hipotensión
	Poco común	Hipotensión
	Muy raro	vasculitis
Respiratorios, torácicos y de mediastino	Poco común	Tos
Gastrointestinales	Poco común	Diarrea, dolor abdominal
	Muy raro	Nausea
De la piel y tejido subcutáneo	Muy raro	Edema angioneurótico, rash, prurito
Musculosquelético y del tejido conectivo	Poco común	Dolor de espalda
	Muy raro	Artralgia, mialgia
Renales y urinarios	Muy raro	Deterioro renal, falla renal aguda, insuficiencia renal
Generales y en el sitio de administración	Poco común	Fatiga, astenia, edema

## **2. Marco teórico**

Varios acontecimientos pusieron de manifiesto la necesidad de contar con un programa internacional para monitorear la seguridad de los medicamentos. En el año de 1968 se crea el Programa Internacional de Monitoreo de medicamentos el cual cuenta actualmente con más de 124 países miembros, entre ellos México, quien comenzó oficialmente las actividades de Farmacovigilancia en el año de 1989 y posteriormente tras la creación de la COFEPRIS se estableció la figura del Centro Nacional de Farmacovigilancia<sup>(7)</sup>.

Gracias a la observación de los efectos que suceden tras la administración de un medicamento, diversos eventos en la historia favorecieron el desarrollo de una noble ciencia que hoy en día conocemos como farmacovigilancia.

La evolución de esta ciencia no ha sido fácil, lamentablemente diversos desastres históricos tuvieron que ocurrir para que el mundo se concientizara de la necesidad de salvaguardar la seguridad del paciente ante el uso inadecuado de los medicamentos.

En Junio de 1848, Hannah Greener de 15 años de edad, residente en el Nordeste de Inglaterra, fue sometida a un procedimiento bajo anestesia general con cloroformo, el cual fue introducido en la práctica clínica por James Simpson, profesor de atención del parto en Edimburgo. Lamentablemente, Hannah murió durante la anestesia debido a un episodio de fibrilación ventricular<sup>(7)</sup>.

A raíz de esto, The Lancet (publicación científica de la época vigente en la actualidad) brindo un comunicado en el cual invitaba a los médicos en Gran Bretaña a reportar las muertes relacionadas con los anestésicos. Años más tarde, se conocieron 109 casos de muerte súbita asociadas al uso de cloroformo. Así, surge un primer sistema rudimentario de reportes de posibles reacciones adversas que funcionó a fines del siglo XIX<sup>(7)</sup>.

Entre los años 1930 y 1940, con la introducción terapéutica de las sulfonamidas y la Penicilina se inició la “era de oro de la terapéutica farmacológica”, década en la que ocurrió el primer accidente grave en materia de seguridad de medicamentos que dio lugar a modificaciones legislativas sobre el registro de medicamentos. En EE.UU, en

el año 1937, se comercializó un jarabe de sulfanilamida con dietilenglicol que originó más de 100 muertes debido a cuadros de insuficiencia renal, efecto tóxico del excipiente utilizado y no del principio activo<sup>(7)</sup>.

En Alemania, a comienzos de la década del sesenta, ocurrió una epidemia de malformaciones congénitas denominada focomelia, caracterizada por la aplasia de los huesos largos de las extremidades de los recién nacidos, de tal modo que tanto las manos como los pies de los bebés emergían directamente de la cintura escapular y pelviana. La presencia de malformaciones no parecía confinada a Alemania y empezaron a describirse casos en Gran Bretaña y Australia. Inicialmente se pensó en factores hereditarios, pero su carácter epidémico indujo a pensar en la intervención de factores externos: infecciones virales, radiaciones, alimentos. En noviembre de 1961, W. Lenz, sugirió la asociación entre la malformación y el uso de un medicamento durante el embarazo: la talidomida, motivo por el cual se inició el retiro del medicamento del mercado a nivel global<sup>(7)</sup>.

La tragedia de la talidomida estimuló el desarrollo de sistemas de reportes espontáneos de Farmacovigilancia, siendo pionero el Sistema de la “Tarjeta Amarilla” en el Reino Unido en 1964, programa en plena vigencia y de mayor difusión en la actualidad a nivel mundial<sup>(7)</sup>.

El desastre de la talidomida, como ha quedado acunado este trágico episodio para la historia, tuvo sin embargo consecuencias positivas:

- 1) Los gobiernos empezaron a solicitar a las compañías farmacéuticas pruebas más exhaustivas de toxicidad en animales.
- 2) Los ensayos clínicos controlados se propugnaron como una herramienta básica para que los nuevos medicamentos demostraran eficacia y seguridad.
- 3) Se propusieron diversas estrategias para evitar accidentes similares, que tomaron cuerpo en lo que hoy se conoce como Farmacovigilancia.

En 1968 la Organización Mundial de la Salud, creó un Centro Internacional de Monitoreo de Seguridad de Medicamentos, actualmente localizado en Uppsala, Suecia, centralizando la información sobre seguridad de los mismos, brindando capacitación a todos los países miembros.

Desde entonces, la Farmacovigilancia ha tomado progresivamente más relevancia a nivel de la comunidad científica con un desarrollo enorme específicamente desde el punto de vista regulatorio contando hoy en día con estrictas normativas que buscan mejorar constantemente la seguridad de los pacientes.

La historia nos ha demostrado la importancia de contar con sistemas de farmacovigilancia. A pesar de los esfuerzos de distintas organizaciones por impulsar su desarrollo, esta disciplina es muy joven en algunos países e invisible para otros. Es de gran importancia que todos los países, especialmente en Latinoamérica, continúen implementando estrategias para el crecimiento de esta ciencia adaptadas a las necesidades locales.

La seguridad de los medicamentos es una parte esencial de la seguridad de los pacientes (OMS), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Organismos Sanitarios relacionados a los medicamentos, se han encargado de organizar sistemas que faciliten la pronta detección de las reacciones adversas provocadas por los medicamentos, con el fin de limitar en lo posible los riesgos en las personas que los utilizan.

Varios fueron los acontecimientos históricos que pusieron de manifiesto la incapacidad para detectar de manera oportuna reacciones adversas graves e incluso mortales asociadas al uso de un determinado medicamento, claro ejemplo de ello tenemos los casos ocurridos . En los años treinta con el envenenamiento en niños posterior al uso de Sulfanilamidas que utilizaban como solvente el Dietilenglicol, la asociación del Dietilestilbestrol y el adenocarcinoma en los años sesenta, el Practolol y su relación con el Síndrome de Steven Johnson, y tal vez el episodio que marco el nacimiento de la farmacovigilancia a nivel mundial fue el suceso de la Talidomida y su asociación a casos de focomelia<sup>(7)</sup>.

El suceso histórico de la Talidomida, dejó al descubierto la necesidad de contar con sistemas de vigilancia de los medicamentos una vez que estos dejaban el resguardo de los estudios clínicos y comenzaban su etapa de comercialización, hecho por el cual la comunidad europea estimuló el desarrollo de sistemas de vigilancia de los medicamentos, lo que originó en años posteriores, la creación del Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos (año 1968) por parte de la Organización Mundial de la Salud (el cual se gestiona a través del Centro de



Monitoreo de Uppsala). Hace más de 40 años este programa fue iniciado con 10 países; actualmente el Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la OMS cuenta con más de 124 países miembros oficiales<sup>(7)</sup>.

En México, el programa de notificación voluntaria de reacciones adversas de medicamentos inició en el año de 1989 con la notificación de los laboratorios farmacéuticos productores de medicamentos. Posteriormente la Secretaría de Salud instituyó la Farmacovigilancia dentro de las Reformas de Sector Salud 1995-2000, y consecuentemente la creación del Centro Nacional de Farmacovigilancia a través de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud.

México se integra al Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos en el año de 1999. El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) forma parte de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos (CEMAR) dentro de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) desde el 2001 y tiene como finalidad recibir información de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos, vacunas y dispositivos médicos, por parte de los integrantes de la Farmacovigilancia en el país, así como la evaluación, el análisis y la retroalimentación de la información.

Los laboratorios productores o sus representantes legales tienen la responsabilidad de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que comercializan en el país y la Autoridad Reguladora Nacional (COFEPRIS) debe verificar esta garantía, así como establecer políticas, y lineamientos en esta materia, en concordancia con la reglamentación internacional.

### 3. Planteamiento del problema.

El grupo clínico de la Clínica de Enfermedades Crónicas y de Procedimientos Especiales, S.C., para llevar a cabo esta labor se trabajó sobre dos puntos específicos:

#### **PRIMERO.-**

Se considero el proporcionar al equipo de trabajo, la información básica acerca del compuesto central o pivote con el que se atenderá a una muestra de 100 pacientes hipertensos que incluye datos farmacocinéticos (Ultra-2009), farmacodinámicos, así

como de eficacia terapéutica y la seguridad clínica del producto. Lo mismo aplica a la información correspondiente de los medicamentos a emplear en los pacientes, otros antihipertensivos (bloqueador beta, dihidropiridínicos, inhibidor de ECA y diurético autorizado) y el metformina. Esto como parte de la información farmacológica requerida para detectar y caracterizar los eventos adversos en los pacientes en tratamiento.

#### **SEGUNDO.-**

Se atendió puntualmente lo que la NOM-220-SSA1-2015, describe para el seguimiento clínico de todo tratamiento vigente en nuestra sociedad, sobre todo en lo que concierne a los puntos de dicha norma abajo transcritos:

La Farmacovigilancia es una actividad de la salud pública, destinada a la detección, identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos derivados del uso de los medicamentos en humanos.

Es una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes relacionados con el medicamento: instituciones y organismos del Sistema Nacional de Salud, profesionales de la salud, centros de investigación clínica, titulares del registro sanitario, distribuidores y comercializadores de los medicamentos, incluyendo vacunas, así como de los remedios herbolarios, que se utilicen en el tratamiento de seres humanos.

#### **4. Justificación.**

Dada la alta incidencia de pacientes con hipertensión arterial sistémica es de vital importancia conocer la seguridad y eficacia post-registro de valsartán en población mexicana.

Un estudio dirigido de Farmacovigilancia activa, aportará evidencia tanto de su eficacia antihipertensiva, así como de su seguridad clínica en pacientes hipertensos y con ello, un indicador de riesgo/beneficio.

## **5. Hipótesis.**

El valsartán fue un fármaco efectivo y seguro en el tratamiento de la hipertensión arterial en población mexicana, logrando disminuir la hipertensión arterial en pacientes hipertensos con una baja incidencia de eventos adversos.

## **6. Objetivos.**

Primario:

- Se monitoreo la administración de Valsartán, en pacientes con Hipertensión Arterial por 12 meses, mediante el seguimiento y reporte de eventos adversos, para establecer su seguridad.

Secundario:

- Se estableció la relación de causalidad de los eventos adversos con la administración de Valsartán.
- Se identifico la intensidad y severidad de las reacciones adversas después de la administración del medicamento en estudio.
- Se identificaron eventos adversos diferentes a las reportadas en la población mexicana.
- Se reportaron las incidencias de los eventos adversos.

## **7. Metodología.**

### **7.1. Diseño de estudio**

Estudio de Farmacovigilancia de fase IV postcomercialización, no controlado, observacional, prospectivo, unicéntrico y longitudinal con tratamiento por vía oral en diversos esquemas terapéuticos con Valsartán.

### **7.2. Población**

Un total de 100 pacientes hipertensos hombres o mujeres, se ingresaron de acuerdo con los siguientes criterios:

### **7.2.1. Criterios de Inclusión:**

- Firma y autorización del Consentimiento Informado.
- Edad entre 18 y 70 años hombres o hasta 80 años mujeres.
- Con diagnóstico de Hipertensión arterial sistémica de grado I ó II:  
PAS (140<179) y/o PAD (90<109). Se incluirán pacientes con diagnóstico reciente o pacientes hipertensos tratados con monoterapia o multiterapia.
- Pueden cursar con otras patologías con tratamiento como:
  - Sobrepeso u obesidad (IMC: < 40 kg/m<sup>2</sup>)
  - Diabetes mellitus tipo 2 controlada con dieta/ejercicio y sulfonilureas o metformina.
- Con o sin Dislipidemia de cualquier componente del perfil de lípidos.
- Albuminuria <300 mg/L en orina 24 h.

### **7.2.2. Criterios de No Inclusión:**

- Antecedente de:
  - Infarto previo.
  - Enfermedad Vascular Cerebral previa (con evento reportado).
  - Enfermedad Renal Crónica.
  - Demencia o enfermedad neurológica incapacitante.
  - Coartación de la aorta.
  - Síndrome de Cushing ni otro estado con exceso de glucocorticoides.
  - Corticoterapia reciente o actual.
  - Consumo actual de medicamentos que eleven la PA.
  - Uropatía obstructiva.
  - Feocromocitoma.
  - Aldosteronismo primario u otro estado con exceso de mineralocorticoides.
  - Hipertensión renovascular.
  - Apnea del sueño.
  - Hipertiroidismo o enfermedad paratiroidea.

- Embarazo o sospecha de embarazo.
- Enfermedad neurológica.
- Mujeres en edad gestante sin empleo de anticonceptivos.
- Mujeres lactando.
- Cualquier otra circunstancia que a juicio del IP ponga en riesgo innecesariamente al paciente y al estudio, lo cual se deberá documentar.

### **7.2.3. Criterios de Exclusión (baja):**

Todos los sujetos incluidos forman parte del análisis estadístico final en materia de eficacia/seguridad, no hubo exclusión.

### **7.2.4. Criterios de Eliminación (baja con reposición):**

- Pacientes que expresamente retiraron consentimiento firmado de participación sin haber recibido tratamiento.
- Casos en que se detectó con ulterioridad a su ingreso algún estado subclínico subsistente y que representó alguna violación a los criterios de inclusión.

A todo paciente dado de baja o eliminado del estudio después de haber recibido tratamiento con Valsartán, se le hizo seguimiento al menos después de 7 días de la última dosis acerca de posibles reacciones adversas después de la última dosis. Cada caso eliminado se repuso antes de transcurrir 6 meses de acuerdo con el margen marcado por el cronograma.

### **7.2.4 Variables de estudio**

#### **7.2.5. Variable independiente**

Valsartán en dosis de 80 a 320 mg al día, solo o combinado con diurético, bloqueador beta, inhibidor de ECA o bloqueador de canales lentos de Ca, según respuesta. Duración del tratamiento: 1 año.

#### **7.2.6. Variables dependientes**

##### **a) Variables de eficacia**

- Presión arterial sistólica en mm de Hg (decúbito y ortostatismo).
- Presión arterial diastólica en mm de Hg (decúbito y ortostatismo).

- Frecuencia cardíaca en latidos/min (decúbito y ortostatismo).
- Indicador de riesgo de evento isquémico cardiovascular (Evaluación de Framingham).

#### **b) Variables de Seguridad**

- Eventos adversos no serios: tipo, frecuencia, intensidad.
- Eventos adversos no esperados: tipo, frecuencia, intensidad.
- Eventos adversos serios: tipo, frecuencia, intensidad.
- Reacciones adversas medicamentosas: tipo, frecuencia, intensidad.

Para efectos de este protocolo, el evento adverso podrá estar o no en relación con el medicamento, ante sospecha de su vinculación con el medicamento se reporta como sospecha de reacción adversa medicamentosa.

#### **c) Variables Secundarias**

- Sintomatología inicial (escalas nominal y ordinal)
- Sintomatología en seguimiento y final (escalas nominal y ordinal).
- Actividad física.- tipo, minutos/día, años acumulados.
- Peso en kg.
- Sensación de bienestar general (calidad de vida) en escala análogo-visual, en escala de 0 a 100 mm, donde 100 es el máximo bienestar.
- Indicador de malestar por Cuestionario de Nottigham.
- Circunferencia abdominal en cm.
- Tabaquismo: paquetes/año, positivo en último mes.
- Radiografía de tórax (compromiso pulmonar y/o cardiovascular).
- Grado de apego a tratamiento (Morisky modificado).
- Grado de retinopatía hipertensiva.- (en grados de 1 a 4 de Keith- Wagner)
- Perfil de lípidos en mg/dL (CT, vLDL, HDL, LDL, Triglicéridos).
- HVI y/o cardiopatía isquémica: (R en aVL > 11 mm, ó en v1, v2 > 27 mm, ó S en v1, v2 + R en v5 ó v6 > 35 mm).
- Antecedente de Enfermedad Cardiovascular en familiares ascendentes (H<55A, M<65A).- Presencia o ausencia.

### **Estudios de laboratorio a realizar:**

- Química sanguínea y perfil metabólico.
    - Glucemia en ayuno.- mg/dL.
    - Urea.- mg/dL.
    - Ácido úrico.- mg/dL.
    - Creatinina.- mg/dL.
    - Insulina.- mcU/mL.
    - Colesterol Total.- mg/dL.
    - Colesterol LDL.- mg/dL.
    - Colesterol HDL.- mg/dL.
    - Triglicéridos.- mg/dL.
    - vLDL - mg/dL.
  - Biometría Hemática:
    - Serie roja
    - Serie blanca
  - Pruebas de funcionamiento hepático:
    - Bilirrubinas en mg/dL (directa e indirecta).
    - Transaminasa mg/dL (TGO, TGP)
    - Gamaglutamiltransferasa mg/dL.
    - Fosfatasa alcalina mg/dL.
  - Examen General de Orina: (ver valores de referencia en anexos).
  - Albuminuria.- mg/L en orina de 24 h
  - Prueba de embarazo en los casos susceptibles en orina y si aplica de confirmación en sangre durante tratamiento.
- Se podrán requerir pruebas secundarias ocasionalmente, que brinden información indispensable en algunos casos, como p.e. concentraciones séricas de Na, K, Ca, sin que formen parte de los esquemas comunes, para asegurar el seguimiento clínico básico.

### **7.3. Descripción del proceso y de visitas clínicas**

- Trámite de autorización de Protocolo, Formato de Reporte de Caso, CI ante la CEI y CI.
- Trámite de autorización ante COFEPRIS.
- Trámite de notificación de dichas autorizaciones al CNFV.

#### **Visita 1. Reclutamiento (puede requerir 1 ó más entrevistas médicas).-**

- Con la aprobación del Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación de CECYPE, se invitó a pacientes hipertensos a participar en el estudio, por medios verbales, escritos y por medios de publicidad.
- A través de cita programada, se otorgó información y orientación acerca de la naturaleza del estudio y se obtuvo la firma de consentimiento informado.
- Se realizó historia clínica con exploración física y se citó para estudios de laboratorio y gabinete.
- Se aplicaron los criterios de inclusión y de no inclusión, y se realizó caracterización clínica preliminar.
- Cada paciente incluido en las primeras consultas recibió la orientación y asesoría oral y escrita acerca de la dieta a seguir, al igual que el patrón de ejercicio físico correspondiente, todo ello por el grupo de médicos y paramédicos asignados. En forma paralela se abrió un formato de registro de caso (FRC) por lo menos con las formas siguientes: a) Evaluación y seguimiento. b) Cuestionario inicial tanto del Nottingham Profile como del cuestionario de calidad de vida. c) Cronograma individual de actividades con metas a alcanzar. d) Forma de aquiescencia (Escala de Morisky adaptada).

#### **Visita 2.**

a). Hipertensos en tratamiento.

- Caracterización preliminar de nivel de HAS.- Se citó por las mañanas antes de la dosis matutina del tratamiento preexistente para evaluar PA, en caso de



mantener cifras diastólicas > 105 mmHg, a pesar de buena aquiescencia no se incluyó al paciente en el estudio, ante cifras menores se inició en forma progresiva durante 7 días sustitución de tratamiento por Valsartán 80 mg, después de 15 días se incrementó la dosis de ser necesario y a los 21 días se evaluó reajuste.

b). Pacientes hipertensos sin tratamiento o nuevos casos:

- Si el paciente llegó sin tratamiento, se evaluó directamente su nivel de HAS y después de caracterización clínica y paraclínica se inició con esquema de 80 mg o progresivo.

En todos los casos la dosis de Valsartán se aplicó 2 h antes de la cena. Con cita trimestral o antes, de acuerdo a necesidades del paciente.

### I. Pacientes hipertensos con patología asociada

Estos pacientes se controlaron desde su ingreso de la misma manera que los pacientes que solo tuvieron HAS como diagnóstico, pero su patología asociada se caracterizó y se llevó control farmacológico con los recursos disponibles y control clínico correspondiente, para este efecto el patrocinador proporciono los siguientes recursos de medicamentos genéricos para su uso.

MEDICAMENTO	FORMA
ENALAPRIL 10 mg	TABLETAS
CLOPIDOGREL 75 mg	TABLETAS
NIFEDIPINO 30 mg	COMP. LP
FELODIPINO 5 mg	TABLETAS LP
BEZAFIBRATO 200 mg	TABLETAS
GLIBENCLAMIDA 5 mg	TABLETAS
PIOGLITAZONA 15 mg, 30 mg y 45 mg	TABLETAS
ESPIRONOLACTONA 25mg	TABLETAS
AMLODIPINO 5 mg	TABLETAS
CAPTOPRIL 25 mg	TABLETAS
CLORTALIDONA 50 mg	TABLETAS
HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg	TABLETAS
PRAVASTATINA 10 mg	TABLETAS

Por su parte CECYPE, manejó en su servicio de control y resguardo de medicamentos, con bitácora de movimientos y clasificación de recetas, toda liberación de estos recursos medicamentosos.

## **II. Seguimiento clínico**

**Incluyó.-** Visita o llamada telefónica por enfermería una vez que se iniciaron las citas trimestrales intercaladas a la entrevista médica:

1. Cita previa con agenda.
2. Entrevista Familiar para buscar un responsable de la toma del medicamento.
3. Visita domiciliaria mensual para reporte de seguimiento.
4. Reconquista del paciente cuando no acudía a la consulta programada.
5. Manejo no farmacológico: Dieta y ejercicio (seguimiento a esquemas individuales).
6. Detección de eventos adversos.
7. Vigilancia supervisada del tratamiento.
8. Vigilancia de la adherencia farmacológica.

**Nota:** La visita domiciliaria de enfermería estuvo abierta a llamada telefónica de los pacientes o para seguimiento como indicación médica.

### **Visita 3. Tres meses de tratamiento**

Incluyó evaluación médica. Entrevista médica con interrogatorio abierto y dirigido. Evolución clínica, identificación de eventos adversos. Medición de signos vitales. Evaluación del estado clínico de enfermedades concomitantes (previas conocidas) o intercurrentes (nuevas).

#### **Visita 4. Seis meses de tratamiento**

Incluyó evaluación médica completa (variables clínicas y paraclínicas). Entrevista médica con interrogatorio abierto y dirigido. Evolución clínica, identificación de eventos adversos. Medición de signos vitales. Evaluación del estado clínico de enfermedades concomitantes (previas conocidas) o intercurrentes (nuevas); se interrogó nuevamente sobre calidad de vida, Cuestionario de Nottingham, apego al tratamiento y se practicaron estudios de laboratorio clínico y ECG.

#### **Visita 5. Nueve meses de tratamiento**

Incluyó evaluación médica. Entrevista médica con interrogatorio abierto y dirigido. Evolución clínica, identificación de eventos adversos. Medición de signos vitales. Evaluación del estado clínico de enfermedades concomitantes (previas conocidas) o intercurrentes (nuevas).

#### **Visita 6. Doce meses de tratamiento y término del estudio**

Incluyó evaluación médica completa (variables clínicas y paraclínicas). Entrevista médica con interrogatorio abierto y dirigido. Evolución clínica, identificación de eventos adversos. Medición de signos vitales. Evaluación del estado clínico de enfermedades concomitantes (previas conocidas) o intercurrentes (nuevas); se interrogó nuevamente sobre calidad de vida, Cuestionario de Nottingham, apego al tratamiento y se practicaron estudios de laboratorio clínico y ECG.

### **III. Alternativas terapéuticas de la hipertensión**

El médico tratante y/o el coordinador eligieron entre las siguientes opciones terapéuticas del manejo farmacológico de la hipertensión arterial, según la respuesta observada y documentada.

#### **Primera opción**

- La dosis inicial de VALSARTÁN fue de 80 mg al día. Seguimiento de 2 a 4 semanas. Todos los casos que alcanzaron el valor objetivo de la PA se mantuvieron con la misma dosis según respuesta hasta el término del estudio.

### **Segunda opción**

- Los pacientes que no alcanzaron cifras de presión arterial con 80 mg de VALSARTÁN, se incrementó la dosis a 160 mg, con seguimiento de 2 y 4 semanas. Los sujetos que alcanzaron el valor objetivo de la PA se mantuvieron con la misma dosis según respuesta hasta el término del estudio.

### **Tercera opción**

- Los pacientes que no controlaron cifras de presión arterial con 160 mg de VALSARTÁN, se combinó de primera intención con 12.5 mg de HCTZ ó 25 mg de Clortalidona. Los sujetos que alcanzaron los valores objetivos de la PA se mantuvieron con este esquema según respuesta hasta el término del estudio.

### **Cuarta opción**

- Los pacientes que no controlaron cifras de presión arterial con el esquema de 160 mg de VALSARTÁN + diurético, se elevó la dosis de VALSARTÁN a 320 mg con la misma dosis de diurético. Los sujetos que alcancen los valores objetivos de la PA se mantuvieron con este esquema según respuesta hasta el término del estudio.

### **Quinta opción**

- Todos los fracasos terapéuticos con el tratamiento señalado en la cuarta opción, se trataron con la adición de un antagonista de canales de calcio o inhibidor de ECA o betabloqueador, previa evaluación por el cardiólogo.

## **7.4. Reporte de eventos adversos**

## **7.5. Precauciones**

Previo a la administración del medicamento de estudio, se tomo en cuenta la información señalada en la IPP provista (Información para Prescribir, autorizada por la SSA), relacionada con los efectos secundarios del fármaco. El investigador principal y los médicos involucrados en el estudio deberán conocer con anterioridad la información para prescribir. Todo evento adverso de cualquier tipo, en los casos con multiterapia, deberá deslindar la vinculación o no con Valsartán.

## **7.6. Monitoreo de eventos adversos**

Los pacientes fueron monitorizados cuidadosamente con respecto a la presencia de eventos adversos. Los eventos adversos deberán establecerse en términos de su seriedad, severidad y relación con el medicamento de estudio.

## **7.7. Periodo de observación de los eventos adversos**

El reporte de eventos adversos, se realizo a partir de la administración de la primera dosis del medicamento y hasta un periodo equivalente a siete vidas medias posteriores a la última toma del medicamento en estudio.

## **7.8. Definiciones de eventos adversos**

### **7.8.1. Evento adverso**

Un evento adverso es cualquier suceso médico indeseable que pueda presentarse en un paciente o durante la etapa de investigación clínica de un medicamento o vacuna pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo. El evento adverso no necesariamente tiene que poseer una relación causal con dicho tratamiento. Por lo tanto, un evento adverso puede ser cualquier signo o síntoma desfavorable (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), o enfermedad que se asocie en forma temporal con el uso del fármaco (bajo investigación), ya sea que esté o no relacionado con dicho producto.

Los eventos adversos asociados con el uso de medicamentos en humanos, ya sea que se consideren o no relacionados al mismo, incluyen lo siguiente:

- ✚ Un evento adverso que ocurra durante el uso de un medicamento en la práctica profesional.
- ✚ Un evento adverso que ocurra por abuso de medicamentos o drogas.
- ✚ Un evento adverso que ocurra posterior al cese de la toma del medicamento.
- ✚ Un evento adverso que en donde haya una posibilidad razonable de que el evento ocurriera únicamente como resultado de la participación de los sujetos en el estudio (ej., evento adverso o evento adverso serio debido a la discontinuación de medicamentos antihipertensivos durante la fase de

lavado) deben ser reportado como evento adverso aun si no está relacionado con el producto en investigación.

- ✚ La manifestación clínica de cualquier falla de la acción farmacológica esperada.

Si el evento cumple con los criterios de evento adverso “serio”, debe ser registrado y reportado como tal.

### **7.8.2. Evento/Reacción adverso(a) serio(a)**

Toda manifestación clínica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:

- ✚ Causan la muerte.
- ✚ Ponen en peligro la vida de paciente en el momento mismo que se presentan.
- ✚ Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
- ✚ Son causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa.
- ✚ Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
- ✚ Son considerados medicamente importantes.

Algunos eventos médicos importantes, aun cuando no produzcan muerte o pongan en peligro la vida o requieran hospitalización, podrán considerarse eventos adversos serios con base en un juicio médico apropiado a aquellas que arriesguen al paciente o sujeto, generando la atención médica o quirúrgica para evitar los eventos arriba descritos en esta definición.

Ejemplos de tales eventos médicos, incluyen el broncoespasmo alérgico que requiere tratamiento intensivo en una sala de emergencia o en casa, discrasias sanguíneas o convulsiones que no resulten en internamiento hospitalario, o el desarrollo de dependencia al medicamento o abuso del mismo.

Pone en peligro o riesgo la vida significa que el sujeto estuvo, en opinión del investigador, en un riesgo inmediato de muerte por la reacción cuando ésta ocurrió.

Invalidez significa un trastorno importante en la capacidad de la persona para realizar funciones o actividades de la vida cotidiana.

### **7.8.3. Evento Adverso Inesperado**

Un evento adverso inesperado es cualquier evento adverso cuya especificidad o severidad no se encuentre contemplada en la información más actualizada del producto (Monografía del Investigador -Investigator Brochure- o instructivo para productos ya comercializados). Asimismo, reportes que añadan información importante sobre la especificidad o severidad de un evento adverso conocido, ya documentado constituyen eventos adversos inesperados. Por ejemplo, un evento más específico o más severo que lo descrito en la monografía del investigador, debe ser considerado “inesperado”.

### **7.9. Relación del evento adverso con el producto de investigación**

El establecimiento de la relación de los eventos adversos con el medicamento de estudio administrado es una decisión clínica basada en toda la información disponible en el momento de la ocurrencia del evento adverso. El evento puede tener o no una relación con la administración del medicamento de estudio.

Una evaluación “No” incluiría:

- ✚ La existencia de una explicación alternativa clara (ej. Sangrado mecánico en el sitio quirúrgico); o
- ✚ Falta de plausibilidad (ej. El sujeto es golpeado por un automóvil cuando no hay indicio de que el medicamento haya causado desorientación que pudo haber causado el evento; desarrollo de cáncer pocos días después de la administración del medicamento).

Una evaluación “S” indica que el evento adverso está razonablemente asociado con el uso del medicamento.

Los factores a considerar para la evaluación de la relación del evento adverso con el medicamento en estudio incluyen:

- ✚ La secuencia temporal desde la administración del medicamento: El evento debe ocurrir después que se ha dado el medicamento. El lapso de tiempo desde la exposición al medicamento y el evento debe ser evaluado en el contexto clínico del evento.
- ✚ Recuperación o discontinuación, recurrencia o reintroducción: La respuesta del sujeto después de discontinuar la droga o la respuesta del sujeto después de la re-administración debe ser considerada en la óptica del curso clínico usual del evento en cuestión.
- ✚ Enfermedades subyacentes, concomitantes, intercurrentes: Cada reporte debe ser evaluado en el contexto de la historia natural de la enfermedad y el curso de la enfermedad en tratamiento y cualquier otra enfermedad que el sujeto pueda tener.
- ✚ Patrón conocido de respuesta para esta clase de medicamento: Clínico/Pre-clínico.
- ✚ Exposición a estrés físico y/o mental: La exposición a estrés podría inducir cambios adversos en el receptor y proveer una lógica y mejor explicación para el evento.
- ✚ La farmacología y farmacocinética del medicamento de prueba: Las propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, metabolismo y excreción) del medicamento(s) de prueba, junto con la farmacodinamia individual del sujeto, deben ser consideradas.

#### **7.10. Severidad del evento adverso**

De acuerdo a la intensidad o severidad de los eventos adversos se clasificaron como sigue:

- ✚ Leve = Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, no requieren ni prolongan la hospitalización y no requiere de la suspensión del medicamento causante.
- ✚ Moderada = Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente.



Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante.

- ✚ Severa = Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante.

### **7.11. Documentación y reporte de los eventos adversos serios**

Todos los eventos adversos que ocurrieron durante el periodo de estudio fueron completamente registrados tanto en el expediente clínico como en el formato de registro de caso del sujeto y reportados en tiempo y forma al Patrocinador, al CEI, CI y a COFEPRIS así como a la CNFV de acuerdo con la NOM-220 vigente.

La documentación está fundamentada por un registro en el expediente clínico del sujeto. Una anomalía en una prueba de laboratorio, considerada como clínicamente relevante, por ejemplo, que cause la salida del estudio del sujeto, que requiera tratamiento o que cause manifestaciones clínicas aparentes en el sujeto, o que se juzgue relevante por el investigador, debe ser reportada como un evento adverso. Cada evento adverso debe ser descrito en detalle junto con las fechas de inicio y término, la intensidad, relación con el producto en investigación, acción tomada y el resultado.

El reporte de los eventos adversos se realizó de acuerdo a la NOM-220 vigente.

## **8. Análisis estadístico**

Se aplicó análisis descriptivo para todas las variables, se determinaron las frecuencias de los nuevos EA por su tipo y también de sRAM, se aplicó ANADEVA de Kruskal Wallis para el curso temporal de las variables de seguridad clínica inclusive de laboratorio y gabinete así como de las variables de eficacia terapéutica con pruebas post hoc de Dunn cuando aplicaron.

## **9. Consideraciones éticas**

Este estudio fue sometido y aprobado por el CEI y CI, es un estudio con riesgo mayor que el mínimo, con apego y observancia a las recomendaciones de las Guías de la Buena Práctica Clínica (GCP's), los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki emitidos por la 64ª

Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Fortaleza, Brasil, octubre 2013, la Ley General de Salud y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

El patrocinador CECYPE estuvo de acuerdo en pagar el tratamiento (o indemnización si aplica) que resulte de lesiones o enfermedades causadas por la participación en el estudio hasta su resolución de acuerdo al criterio médico; no se pagarán daños por negligencia del sujeto, conductas irresponsables o condiciones médicas que no se relacionen con el estudio.

## 10. Cronograma

### Tiempo en meses

ACTIVIDAD	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Elaboración de protocolo	X	X																			
Autorización por CEI		X																			
Autorización COFEPRIS		X																			
Invitación/publicitación		X	X	X	X																
Junta inicio y actualización		X							X												
Visita 1 (varias sesiones): Firma CI, H.C., Orientac., Lab. Gab., Seguimiento, PA. Cuestionarios.		X	X	X	X	X	X														
Visita 2* (Inicio 1er. 3m ): 3 semanas de titulación inicial a 80 mg (HCTP). Plan de atención secundaria			X	X	X	X	X	X													
Visita 3: 3º Mes						X	X	X	X	X	X										
Visita 4: 6º Mes									X	X	X	X	X								
Visita 5: 9º Mes												X	X	X	X	X					
Visita 6: 12º. Mes (sesiones de cierre) Lab. Gab.														X	X	X	X	X	X		
Visita mensual para méd.			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Primer Reporte: 6º mes													X	X							
Reporte 12º mes y Final.																			X	X	X

## 11. Resultados

Un total de 118 pacientes fueron invitados a participar y se aseguró la lectura y firma del Consentimiento Informado, de ellos 105 se ingresaron a tratamiento con farmacovigilancia, 5 pacientes representaron falla de elección por lo que se les eliminó del análisis final; de los 100 pacientes que cumplieron con todos los criterios de selección 80 terminaron el tiempo completo y los otros 20 se excluyeron (no se eliminaron, ver tabla 1) en distintas etapas y también forman parte del análisis final de la eficacia y la seguridad clínicas; 27 eran hombres y 73 mujeres con un promedio de edad de  $56.7 \pm 11.05$  años, con límites entre 28 y 80 años. Las patologías concomitantes registradas fueron: 88 dislipidemias, 68 casos de obesidad y 18 con DMt2.

**Tabla 1.- RELACIÓN DE CASOS INCLUIDOS QUE NO ALCANZARON TRATAMIENTO COMPLETO.**

Caso #	Semana	Causa
5	26	RC
19	1	RC
25	26	Defunción
27	26	RC
29	39	RC
34	26	RC
39	18	RC
51	33	RC
53	26	RC
65	3	RC
69	26	RC
74	1	BA
81	45	RC
87	18	RC
89	9	RC
91	1	RC
93	1	BA
94	1	RC
100	45	RC
104	4	RC

RC: retiro de consentimiento, BA: baja aquiescencia.

Sólo 7 de los cien pacientes acudieron sin tratamiento antihipertensivo vigente, de los otros 93 solo 3 usaban Valsartán. (Ver tabla 2)

**Tabla 2.- Lista de tratamientos usados previo al estudio.**

<b>Medicamento</b>	<b>No.</b>
Losartán	22
Enalapril	19
Captopril	18
HCTZ	12
Metoprolol	10
Clortalidona	8
Telmisartán	7
Irbesartán	6
Amlodipino	4
Valsartán	3
Nifedipino	3
Verapamilo	2
Alfametildopa	2
Propranolol	1
Lisinopril	1
Hidralacina	1
Atenolol	1
Candesartán	1
Diltiazem	1
Felodipino	1

Ya durante el estudio se suministraron 49,955 dosis de Valsartan 80 mg a razón de 1.6 dosis por día/paciente; además de Valsartán 48,215 dosis de los siguientes medicamentos (# de dosis): Bezafibrato 200 mg (5,820), Clopidogrel 75 mg (8,024), Clortalidona 50 mg (1,700), Espironolactona 25 mg (140), Glibenclamida 5 mg (9,100), Hidroclorotiazida 25 mg (7,078), Pioglitazona 15 mg (1,593) y Pravastatina 10 mg (14,760).

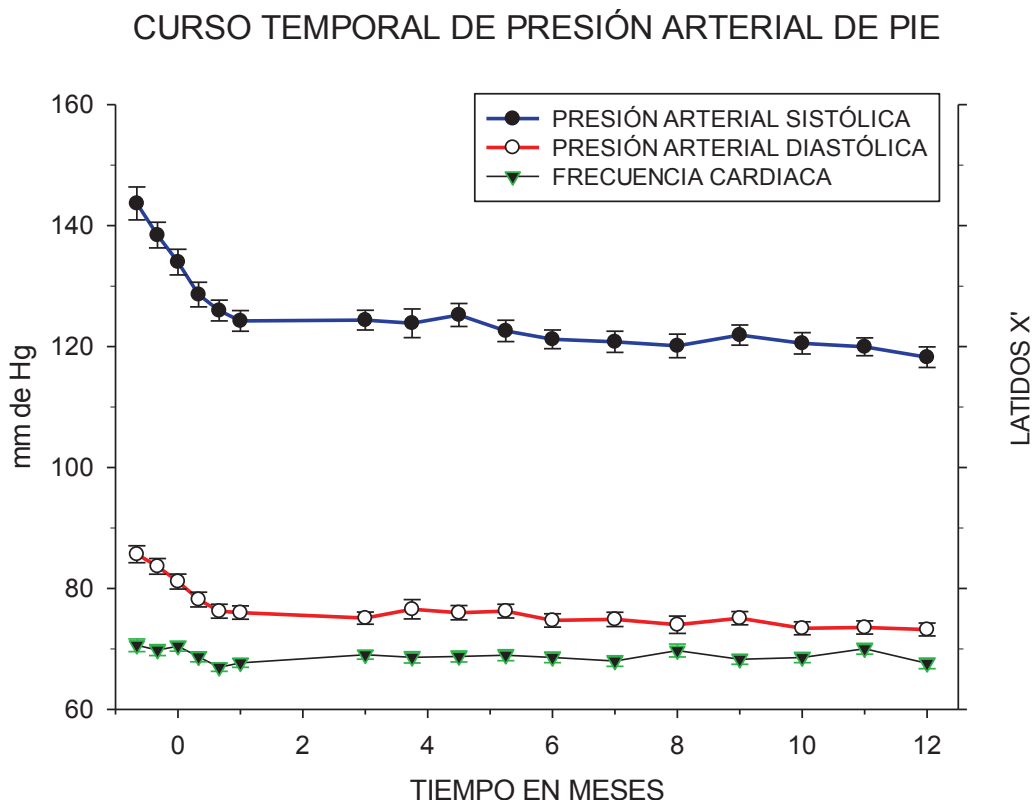
### Acerca de los días de tratamiento/paciente.

De 36,500 días/paciente de tratamiento programado en forma ideal (100 %), se alcanzaron 31,745 días de tratamiento/paciente, es decir, el 87 %.

### Acerca de la presión arterial.

De acuerdo con el procedimiento de ingreso para pacientes con tratamiento vigente al momento inicial, estos se fueron incorporando paulatinamente en el régimen terapéutico del estudio substituyendo el antiguo esquema con el plan terapéutico del protocolo, de manera que no se expuso a ningún paciente a la falta de cobertura terapéutica en ningún momento. La evolución de la presión arterial (PAS, PAD) y su frecuencia cardiaca (FC) a lo largo de 1 año se muestra a continuación (Figura 1):

Figura 1.



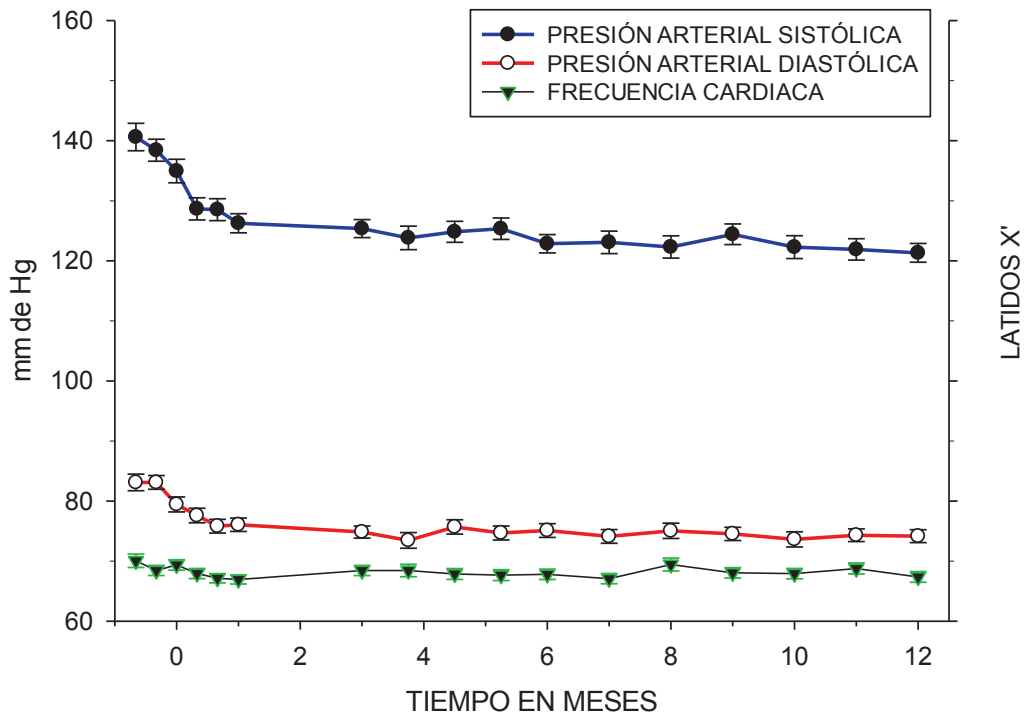
ANAEVA: H = 152.3, 117.1 y 18.8 respectivamente para PAS, PAD y FC con  $p < 0.001$ ,  $< 0.001$  y NS respectivamente. La prueba post hoc de Dunn vs. el tiempo cero, es estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) después de 1 mes en el curso temporal de ambas presiones arteriales. La FC no tuvo cambios significativos.

En la figura 1 se muestra el comportamiento de PAS, PAD y FC en ortostatismo, desde una a dos semanas antes de la primera dosis; de acuerdo con el ANADEVA (análisis de varianza) por el método de Kruskal-Wallis las cifras de ambas PA disminuyeron a partir del primer contacto. Todos los pacientes recibieron asesoría e indicaciones terapéuticas desde el primer contacto.

También en la posición de decúbito las PA mostraron un comportamiento semejante (se presenta en la figura 2).

Figura 2.

CURSO TEMPORAL DE PRESIÓN ARTERIAL EN DECÚBITO



ANADEVA: H = 137.6, 92.5 y 10.7 respectivamente para PAS, PAD y FC con  $p < 0.001$ ,  $< 0.001$  y  $= 0.8$  respectivamente. La prueba post hoc de Dunn vs. el tiempo cero, es estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) en el mes 4 y 10 en PAD y desde el mes 1-12 en la PAS.

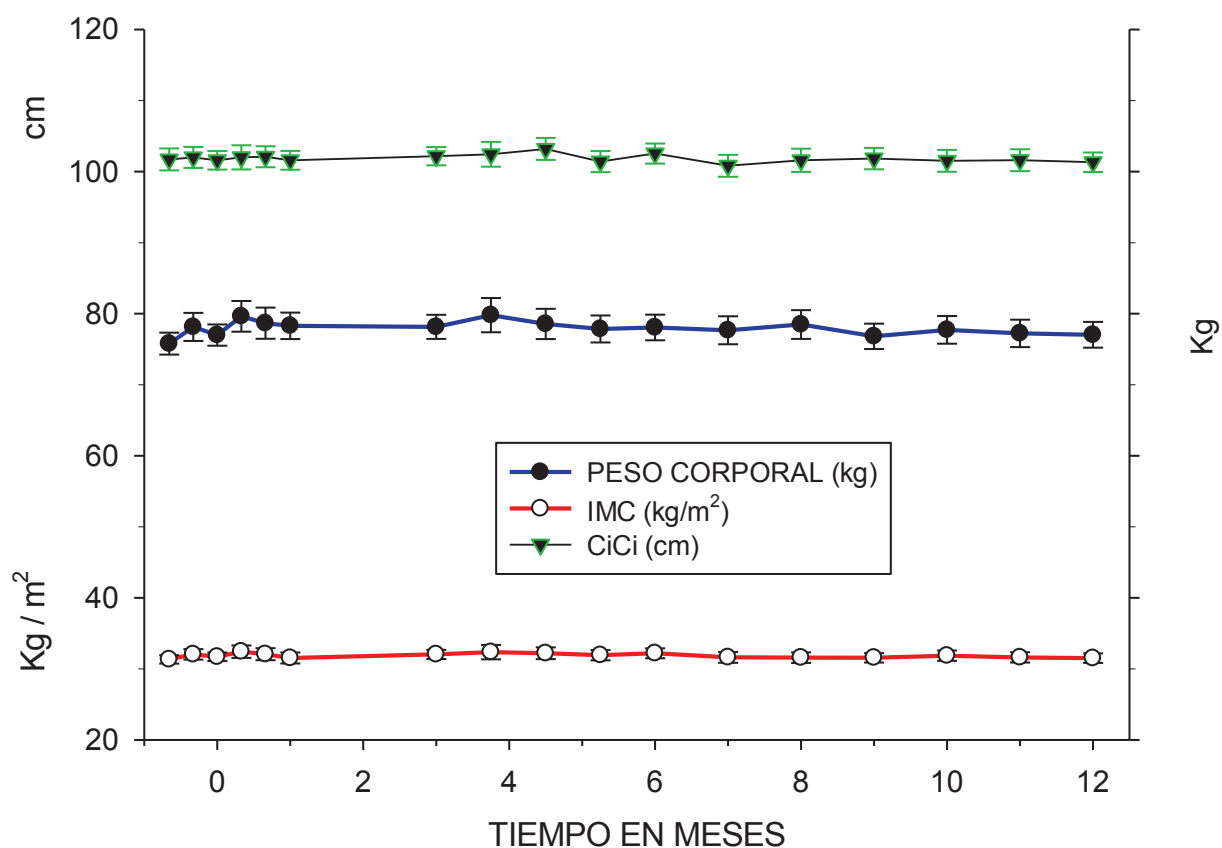
En la figura 2 se muestra el comportamiento de PAS, PAD y FC en decúbito, se observa que desde la evaluación control (mes 0) el descenso de ambas PA fue estadísticamente significativo, la FC tuvo un descenso significativo solo a los 15 días. También para este análisis se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis debido a

que los datos no mostraron una distribución normal con la estimación de Shapiro-Wilk. Para el análisis de las variables antropométricas siguientes se aplicó el mismo criterio.

### Acerca de datos antropometría.

Tanto el peso corporal, como el IMC y la CiCi, se mantuvieron de principio a fin en términos estables, sin cambios estadísticamente significativos, obviamente la estatura de los pacientes permaneció sin variación. En la figura 3 se describe a lo largo del año de tratamiento la evolución de estas variables:

**Figura 3.**  
**CURSO TEMPORAL DE VARIABLES PONDERALES**



IMC: índice de masa corporal, CiCi: circunferencia de cintura.  
ANADEVA: H = 3.1, 4.1 y 3.1 respectivamente para Peso corporal, IMC y CiCi con p= NS en todo caso.

La estatura de los pacientes tuvo un promedio de 155.9 cm con un e.e.m. de 1.0 cm, el peso corporal inició en  $77.0 \pm 1.5$  kg y terminó en  $77.0 \pm 1.8$  kg, el IMC inició en

31.7 ± 0.6 y terminó en 31.5 ± 0.7, la cici inició en 101.6 ± 1.3 y terminó en 101.3 ± 1.4.

La estatura de los pacientes tuvo un promedio de 155.9 cm con una d.e de 10 cm, a continuación se contrastan datos ponderales al inicio y final del estudio:

Mes	Peso		IMC		CiCi	
	(kg)	eem	(kg/m <sup>2</sup> )	eem	(cm)	eem
0	77.0	1.5	31.7	0.6	101.6	1.3
12	77.0	1.8	31.5	0.7	101.3	1.4

Los valores descritos son la media y el eem: error estándar de la media.

### Acerca de indicadores de eficacia y seguridad clínica.

Se emplearon los 3 instrumentos de evaluación:

- 1.- La escala análogo visual para calificar tanto la calidad de vida, (CV: calificada como sensación de bienestar general), en sentido positivo por cada paciente, como aquella que se califica en sentido negativo.
- 2.- Cuestionario de Nottingham.
- 3.- Indicador de Riesgo de Framingham (de enfermedad coronaria a 10 años).

En la tabla 3, se describe el comportamiento de estas tres variable.

**TABLA 3. Indicadores de calidad de vida**

mes	CV		CN		IRF	
	Med	eem	Med	eem	Med	Eem
<b>0</b>	63.1	2.1	39.2	2.5	7.7	0.7
<b>3</b>	70.8	2.7	32.5	3.4	6.6	1.0
<b>6</b>	78.8*	1.8	25.4*	2.5	6.2	0.6
<b>9</b>	73.1*	3.3	24.0*	3.9	6.9	1.1
<b>12</b>	78.9*	2.0	22.6*	2.8	6.0	0.7

CV: Evaluación de calidad de vida, CN: Evaluación del Cuestionario de Nottingham, IRF: Indicador de Riesgo de Framingham o probabilidad de riesgo coronario a 10 años. Med: media o promedio aritmético. eem: error estándar de la media. \* : Diferencia significativa vs. control prueba post hoc de Dunn, la ANADEVa presentó H= 42.2, 30.0 y 3.5 respectivamente para CV, CN e IRF, con p<0.001, <0.001 e = 0.5 en el mismo orden.

Tanto la CV como el CN mostraron significativas mejorías desde el sexto mes respecto al inicio, el IRF no alcanzó mejoría estadística.



### **Acerca de los eventos adversos registrados.**

Se detectaron 311 Eventos Adversos a lo largo del estudio, de ellos 7 fueron Eventos Adversos Serios y el resto fueron Eventos Adversos No Serios. La clasificación y su frecuencia están descritos en la tabla 4. Todos los EA fueron codificados conforme a la Guía de Farmacovigilancia en Investigación Clínica para estudios de fase IV de no intervención de acuerdo a la normatividad de México conforme a la NOM-220-SSA1-2012 Instalación y Operación de la Farmacovigilancia. Al margen de lo anterior, con respecto a las sospechas de reacciones adversas a medicamentos se registraron ocho casos, uno de ellos con naproxeno y siete con clopidogrel, en todas las ocasiones evolucionaron favorablemente. También se anexa la tabla 3 de frecuencia o relación de cada EA con todos sus detalles. Los EA señalados en negrita fueron Eventos Adversos Serios, uno de ellos fue deceso por Ca de páncreas durante el segundo trimestre de su tratamiento con 80 mg/día no relacionado con el medicamento.

**Tabla 4.**

Evento adverso	No.	Evento adverso	No.	Evento adverso	No.
Cefalea	32	Estreñimiento	2	Edema peribucal	1
Infección urinaria	13	Fibromialgia	2	Elevación fosfatasa alcalina	1
Mareo	12	Gastritis	2	Elevación TG Oxalacética	1
Tos	12	Hiperinsulinemia	2	Elevación TG Pirúvica	1
Hipertrigliceridemia	10	Insomnio	2	Elevación urea	1
Cuadro Gripal	9	Mialgias	2	Enterocolitis	1
Hiperuricemia	9	Prurito vaginal	2	Esplenomegalia	1
Depresión leve	7	Trombocitopenia	2	Fatiga	1
Distensión abdominal	6	Vértigo	2	Fiebre	1
Equimosis	6	absceso dental	1	Fx radio-cubital izquierda	1
Ansiedad	5	Adenoma	1	<b>Gonartrosis</b>	<b>1</b>
Disuria	5	Adenopatía	1	Hemorragia conjuntival	1
Hipercolesterolemia	5	<b>Alcalosis respiratoria</b>	<b>1</b>	Herpes Bucal	1
Hiperglucemia	5	Amnesia anterógrada	1	Hiperbilirrubinemia	1
Náusea	5	Boca seca/saliva espesa	1	<b>Hiperglucemia</b>	<b>1</b>
Amigdalitis	4	Bronquitis	1	Hiperlipidemia	1
Artralgias	4	<b>Ca pancreático</b>	<b>1</b>	Hipersomnia-somnolencia	1
Elevación enzimas hepáticas	4	Calambres	1	Hiperunisinulinemia	1
Faringitis	4	Caries dental	1	Hipo	1
Lumbalgia	4	Catarata	1	Hipotensión arterial	1
Precordialgia	4	Cervicalgia	1	Involución uterina	1
Síndrome Intestino Irritable	4	Ciatalgia	1	Lesión de índice izq	1
Astenia	3	<b>Colecistectomía</b>	<b>1</b>	Levaduras en EGO	1
Bradycardia	3	Colecistitis crónica	1	<b>Linfoma no Hodking</b>	<b>1</b>
Elevación GGT	3	Cólico biliar	1	Lipasa elevada	1
Infección respiratoria	3	Cólico epigástrico	1	Litiasis vesicular	1
Microalbuminuria	3	Cólico renoureteral	1	<b>Melena</b>	<b>1</b>
Otalgia	3	Conjuntivitis	1	Metrorragia	1
Pirosis	3	Constipación nasal	1	Migraña	1
Rinorrea	3	Crisis nerviosa	1	Parestesia facial	1
Vaginitis	3	Deshidratación	1	Polimetrorragia	1
Acúfenos	2	Diabetes mellitus t2	1	Polineuropatía	1
Anemia leve	2	Disminución agudeza visual	1	PPD +	1
Cólico Abdominal	2	Dolor de mano	1	Probable pancreatitis aguda	1
Colitis	2	Dolor escapular	1	Prurito faríngeo	1
Diarrea	2	Dolor fosa renal	1	Psoriasis	1
Disfagia	2	Dolor molar	1	Pterigión Ojo Izquierdo	1
Dolor Epigástrico	2	Dolor ocular	1	Rinitis	1
Dolor Faringeo	2	Dolor piernas	1	Síndrome vagal	1
Dorsalgia	2	Dolor plantar	1	Talalgia/gonalgia	1
Edema distal	2	Dolor ulceroso	1	Taquicardia	1
Epistaxis	2	Dolor visceral	1	Tristeza	1

Solamente se encontraron dos eventos adversos relacionados con el medicamento que fueron astenia y cefalea y se consideraron no serios.

No se presentó ningún caso de sobredosis de Valsartán, de abuso, mal uso o error de medicación, no se presentó ninguna dosis en embarazo ni en lactancia, tampoco se administró a ningún grupo especial de pacientes.

### Acerca del seguimiento semestral de los estudios paraclínicos.

El análisis de los estudios de laboratorio se ordenó conforme se muestra en la tabla 5. Se registró una disminución significativa en el colesterol total tanto a los 6 meses como al año de seguimiento, también se observó en la bilirrubina indirecta, en cambio, la bilirrubina directa mostró aumento significativo al final del estudio.

**Tabla 5.- Resultados de estudios de laboratorio durante el estudio.**

Variable	Tiempo	media	eem
<b>Colesterol Total</b>	Ini	204.5	4.4
mg/dL *	Int	190.0	3.7
H= 7.7 p<0.001 *	Fin	189.3	4.2
<b>LDL</b>	Ini	111.5	3.7
mg/dL	Int	101.2	3.2
H= 4.2	Fin	103.8	3.2
<b>vLDL</b>	Ini	49.0	3.1
mg/dL	Int	45.0	3.4
H= 5.5	Fin	39.2	2.1
<b>HDL</b>	Ini	45.4	1.1
mg/dL	Int	45.5	1.2
H= 0.02	Fin	44.7	1.1
<b>Triglicéridos</b>	Ini	241.1	14.7
mg/dL	Int	218.5	14.5
H= 3.9	Fin	209.9	17.4
<b>Glucosa</b>	Ini	114.2	6.2
mg/dL	Int	104.6	4.6
H= 2.9	Fin	111.1	4.8
<b>Urea</b>	Ini	30.5	1.0
mg/dL	Int	32.1	1.1
H= 1.4	Fin	30.8	1.2
<b>Ác. Úrico</b>	Ini	6.0	0.2
mg/dL	Int	6.2	0.2
H= 1.1	Fin	5.9	0.2
<b>Creatinina</b>	Ini	0.7	0.03
mg/dL	Int	0.8	0.03
H= 1.3	Fin	0.8	0.03

Variable	Tiempo	media	eem
<b>Insulina</b>	Ini	14.0	0.9
mg/dL	Int	15.4	1.7
H= 0.3	Fin	13.8	0.8
<b>Bilirrubina D.</b>	Ini	0.4	0.02
mg/dL	Int	0.4	0.02
H=15.4 p<0.001 *	Fin	0.5	0.02
<b>Bilirrubina I.</b>	Ini	0.4	0.02
mg/dL *	Int	0.3	0.02
H=10.2 p<0.001 *	Fin	0.3	0.02
<b>TGO</b>	Ini	26.0	1.3
mg/dL	Int	28.0	1.7
H= 0.5	Fin	26.2	1.4
<b>TGP</b>	Ini	23.5	1.0
mg/dL	Int	25.3	1.3
H= 0.9	Fin	25.0	1.8
<b>GGT</b>	Ini	31.1	1.8
mg/dL	Int	33.8	3.5
H= 0.02	Fin	32.4	2.3
<b>Fosfatasa Al.</b>	Ini	20.3	0.9
mg/dL	Int	19.2	0.8
H= 2.1	Fin	19.0	0.6
<b>Microalbum.</b>	Ini	30.1	9.2
mg/dL/24h	Int	35.3	9.8
	Fin	36.3	9.9

**Ini:** Al inicio del estudio (control). **Int:** A los 6 meses del estudio (intermedio). **Fin:** Al final del estudio (12 meses). **H:** Estadímetro del ANADEVVA de Kruskal-Wallis, todas las H sin un valor de "p" son no significativas. \*: Diferencia estadísticamente significativa respecto al valor inicial o control (p<0.05) por prueba post hoc de Dunn. LDL: lípidos de baja densidad. HDL: lípidos de alta densidad. vLDL: lípidos de muy baja densidad. TGO: transamina glutámico oxalacética. TGP: transaminasa glutámico pirúvica. GGT: gamaglutamil transferasa.

Por otra parte, las evaluaciones de la biometría hemática en los mismos tiempos que las variables recién descritas, no mostraron ningún cambio significativo durante el estudio para los tres tiempos en que fueron evaluados (tabla 6).

**Tabla 6.- Resultados de estudios de laboratorio durante el estudio.**

Variable	Tiempo	media	eem
<b>Eritrocitos</b>	Ini	5.0	0.1
1x10 <sup>6</sup> /mL H= 3.0	Int	4.9	0.1
	Fin	5.0	0.1
<b>Hemoglobina</b>	Ini	14.7	0.2
g/dL H= 1.9	Int	14.4	0.2
	Fin	14.5	0.2
<b>Hematocrito</b>	Ini	44.1	0.5
% H= 2.0	Int	43.5	0.5
	Fin	43.4	0.6
<b>Leucocitos</b>	Ini	6966.8	230.6
n/mL H= 1.6	Int	6523.4	180.3
	Fin	6755.8	165.9
<b>Basófilos</b>	Ini	0.9	0.0
% H= 4.3	Int	1.0	0.1
	Fin	0.8	0.1
<b>Eosinófilos</b>	Ini	2.5	0.2
% H= 1.3	Int	2.9	0.2
	Fin	2.6	0.2

Variable	Tiempo	media	Eem
<b>Neutrófilos</b>	Ini	56.3	1.0
% H= 1.2	Int	56.7	0.8
	Fin	57.4	1.1
<b>Bandas</b>	Ini	0.2	0.1
% H= 1.6	Int	0.1	0.0
	Fin	0.0	0.0
<b>Juveniles</b>	Ini	0.0	0.0
% H= 1.7	Int	0.0	0.0
	Fin	0.0	0.0
<b>Linfocitos</b>	Ini	33.8	0.9
% H= 1.6	Int	32.9	0.8
	Fin	32.4	0.9
<b>Plaquetas</b>	Ini	260.8	6.7
1x10 <sup>3</sup> /mL H= 3.4	Int	244.5	6.3
	Fin	244.9	5.8

**Ini:** Al inicio del estudio (control). **Int:** A los 6 meses del estudio (intermedio). **Fin:** Al final del estudio (12 meses). **H:** Estadímetro del ANADEVA de Kruskal-Wallis, todas las H sin un valor de “p” son no significativas.

En el seguimiento a la triple evaluación que se hizo del electrocardiograma se encontraron algunos cambios favorables estadísticamente significativos. No se presentó ningún caso con ECG que mostrara voltaje de R en aVL >11mv. No hubo algún caso con R en v1 o en v2 >27 mv pero en cambio el ANADEVA mostró una disminución significativa de R en v1 sobre todo al año respecto al control, también en v2 pero sobre todo a los 6 meses. No se presentó algún caso con voltaje de S en v1 o v2 que sumadas al voltaje de R en v5 o v6 fuese >35mv, pero, la disminución en v5, v6 y en la suma total fue significativa desde el sexto mes. En la tabla 7 se describen los detalles.

**Tabla 7.- Resultados de electrocardiograma durante el estudio.**

Variable	Tiempo	media	eem
<b>A) R en aVL</b>	Ini	6.0	0.27
mv H= 4.0	Int	5.3	0.27
	Fin	5.9	0.27
<b>B) R en v1</b>	Ini	2.7	0.22
mv H= 8.2 p<0.02 *	Int	2.0	0.16
	Fin	1.9	0.17
<b>C) R en v2</b>	Ini	5.7	0.33
mv H= 11.4 p<0.005 *	Int	4.2	0.28
	Fin	5.1	0.31
<b>D) S en v1, v2</b>	Ini	11.3	0.57
mv H= 5.0	Int	9.7	0.56
	Fin	9.9	0.58
<b>E) R en v5, v6</b>	Ini	9.9	0.64
mv H= 18.1 p<0.001 *	Int	6.4	0.66
	Fin	6.4	0.69
<b>F) D) + E)</b>	Ini	21.2	0.69
mv H= 41.2 p<0.001 *	Int	14.7	0.91
	Fin	14.0	0.92

**Ini:** Al inicio del estudio (control). **Int:** A los 6 meses del estudio (intermedio). **Fin:** Al final del estudio (12 meses) **H:** Estadímetro del ANADEV A de Kruskal-Wallis, todas las H sin un valor de “p” son no significativas.

Finalmente, en la evaluación que se hizo acerca del apego de los pacientes al tratamiento por medio de la aplicación del cuestionario de Morinski modificado, el ANADEV A de Kruskal-Wallis mostró una  $H = 131.8$  con  $p < 0.001$  a favor de un aumento en el apego por el tratamiento medicamentoso por parte del paciente, la prueba post hoc de Donn es significativa con  $p < 0.05$  en el mes 6, 9 y 12 respecto al inicio, los valores promedio(eem) fueron 1.22(0.05), 0.35(0.05), 0.34(0.08) y 0.3(0.05) respectivamente para los meses 0, 6, 9 y 12.

## 12. Discusión

La aquiescencia completa por parte de los pacientes para obtener tanto la información inicial, la intermedia y la final para el estudio se resume en un 80% de ellos con los que se logró obtener este bloque de información sobre todo en el aspecto de la farmacovigilancia.

El crecimiento coincidente con el inicio del estudio en la oferta de atención al paciente hipertenso y en general del enfermo crónico-degenerativo en la región geográfica del estudio por parte de los servicios de salud públicos, imposibilitó contar con información para precisar el perfil de costo-efectividad de la atención en una forma confiable por lo que este aspecto no cuenta con evaluación disponible.

No obstante lo anterior, los pacientes ingresados mostraron contar con un interés suficiente para asistir al logro de su atención. La aquiescencia completa (100 %) por parte de los pacientes se logró en un 80 % de ellos, en el 20 % restante de los pacientes solo se alcanzó el 7 %, en total el 87 % de apego al tratamiento planeado es un indicador sobresaliente. Al inicio hasta 39 % usaban un antagonista del receptor a angiotensina 2, solo 3 de ellos usaban Valsartán, 38 % usaban algún inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y el resto usaban otros tipos de antihipertensivos; llama la atención de que solo el 7 % de los pacientes fueron captados sin tratamiento vigente en el momento de ingreso, esto porque a fines del siglo pasado en la ciudad de Morelia (sede del estudio) casi el 60% de los hipertensos no tenían tratamiento, en cambio, los hombres asistentes a su atención médica sigue siendo minoría en esta patología: 27 vs.73 como en ese tiempo pretérito.<sup>(15,16)</sup>

La PA mostró una disminución sistemática hasta la mitad del estudio, incluso a partir del primer contacto tanto en decúbito como en ortostatismo, después de los 6 meses se mantuvieron estables. La FC se mantuvo sin cambios importantes a lo largo de todo el estudio. Como variables de eficacia presentaron el comportamiento esperado.

Tanto el peso corporal como el IMC y la CiCi, no mostraron cambios a lo largo del estudio, esto exhibe que el esquema terapéutico no logró mejorar un IMC en

promedio obeso, pues se mantuvo por arriba de 31 kg/m<sup>2</sup>, e independientemente del sexo, la CiCi prevaleció por encima de 101 cm.

La evolución paralela; es decir, en la misma dirección pero en sentido contrario, de una mejor sensación de bienestar general como calidad de vida y de la disminución de malestar calificada con la aplicación del cuestionario Nottingham se refleja en la tabla 3 simultáneamente a partir del sexto mes en forma significativa, en ambos casos se trata de apreciaciones subjetivas por parte de los pacientes pero adquieren relevancia cuando coinciden en tiempo y espacio. Sin embargo, el IRF un pronóstico de riesgo importante, compuesto solo por elementos objetivos disminuyó pero no lo suficiente para considerarse como estadísticamente significativo.

La parte central del estudio lo constituyó la búsqueda dirigida de EA (311 en total), los más importantes por ser EAS fueron 7, uno de ellos terminó en deceso temprano en el estudio (caso #25), en ninguno de ellos se presentó vinculación con Valsartán. En cuanto a la sRAM, sobresale la participación de clopidogrel y naproxeno, no se pudo constatar el uso de otros medicamentos al margen del estudio. Los detalles tanto de los EA como de las sospechas de RAM y los EAS fueron documentados y notificados al Centro Nacional de Farmacovigilancia de México.

El registro de cambios en el perfil bioquímico detectó una disminución significativa en el colesterol total (tabla 5), sin embargo ningún otro componente del perfil lipídico presentó mejoría, en cambio las bilirrubinas sí mostraron diferencias significativas respecto al control; llama la atención que la bilirrubina directa mostró un ligero aumento al año mientras que la bilirrubina indirecta un ligero descenso incluso desde los 6 meses, no hay evidencias documentadas de qué significado pueda tener lo anterior, dado que el 70% del Valsartán se elimina por la vía biliar prácticamente en su forma original.

Por otra parte, hubo 2 casos aislados con elevación de diferentes enzimas hepáticas, un cólico biliar, una colecistitis crónica y una colecistectomía, todas sin relación con la terapia antihipertensiva.

Respecto al comportamiento de la biometría hemática como parte importante de la seguridad clínica, no mostró ningún cambio estadísticamente significativo, aunque se

reportaron 2 casos con trombocitopenia que no se relacionaron con el tratamiento antihipertensivo y sin consecuencias durante su seguimiento.

Las dimensiones electrocardiográficas de indicadores de hipertrofia cardiaca disminuyeron significativamente incluso desde los 6 meses de tratamiento, lo que representa una ventaja esperada o previsible ante los niveles que se mantuvieron de PA (figura 1 y 2).

Con todo esto, se logró un seguimiento de poco más de 38 meses acumulados, con 12 meses para 80 pacientes y entre 1 semana y 45 semanas para los otros 20 (381 semanas), es decir; 87.33 años paciente de tratamiento fundamentalmente con Valsartán. En cuestión de apego a un tratamiento cualquiera se considera sobresaliente.

### **13. Conclusiones**

La caracterización de la eficacia terapéutica y la seguridad clínica con Valsartán se alcanzó con un nivel de apego satisfactorio de 87.3 % por la permanencia de los pacientes, se establecieron las tablas de frecuencias tanto para EA como para las sospechas de RAM, requeridas por la Guía de Farmacovigilancia en Investigación Clínica para el cumplimiento de la NOM-220-SSA-2012 de Instalación y Operación de la Farmacovigilancia en México.

### **Perspectivas**

- Servirá como referencia para futuros ensayos clínicos, ya que se muestra el comportamiento de la Farmacovigilancia del medicamento valsartán en población mexicana.
- El estudio de Farmacovigilancia demuestra la eficacia terapéutica y la seguridad clínica con Valsartán se alcanzó con un nivel de apego satisfactorio.
- La tarea de COFEPRIS es verificar mediante estudios de Farmacovigilancia, que los procesos subsecuentes y los resultados de uso en la clínica
- La disponibilidad de un producto genérico con mayor beneficio y menor riesgo hacia la población en el mercado facilita el cumplimiento de políticas en salud



de disponibilidad de productos de calidad y bajo costo, en provecho de la economía de las instituciones de salud y del paciente.

#### 14. Referencias:

1. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA-2015. Instalación y operación de la Farmacovigilancia.
2. Guía de Farmacovigilancia en Investigación Clínica para el cumplimiento de la NOM-220-SSA-2012 Instalación y Operación de la Farmacovigilancia, 18-Dic-2013.
3. Burnier M. Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers. *Circulation* 2001, 103:904-912.
4. Zakeri-Milani P, Valizadeh H, Islambulchilar Z, and Nemati M, Pharmacokinetic and bioequivalence study of two brands of valsartán tablets in healthy male volunteers. *Arzneimittelforschung*, Jan 2010; 60(2): 76 – 80.
5. Ivo Abraham. Real-world effectiveness of valsartan on hypertension and total cardiovascular risk: review and implications of a translational research program. *Vascular Health and Risk Management*. 31 march 2011.
6. Nadeem Siddiqui. Pharmacological and Pharmaceutical Profile of Valsartan: A Review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 01 (04); 2011: 12-19.
7. José Salvador Arrellano, Robert T. Hall, Jorge Hernández arriaga. *Ética de la investigación científica*. Primera edición noviembre 2014.
8. <http://www.gador.com.ar/wp-content/uploads/2016/06/Historia-de-la-Farmacovigilancia-en-el-mundo.pdf>
9. Barton Cobert. Jones & Bartlett Learning; *Manual of Drug Safety and Pharmacovigilance*. Edición: 2 (1 de abril de 2011).
10. Ji-Eon Kim, MS. Pharmacokinetic Properties and Bioequivalence of 2 Formulations of Valsartan 160-mg Tablets: A Randomized, Single-Dose, 2-Period Crossover Study in Healthy Korean Male Volunteers. *Clinical Therapeutics*/Volume 36, Number 2, 2014.
11. Teun van der Bom, MD , The Effect of Valsartan on the Systemic Right Ventricular Function: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Pilot Trial, *Circulation* OI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.135392.
12. Valsartán IPP, 2012.
13. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-030-SSA2-2017, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica.

14. Howida KI, El-Setouhy DA. Valsartán Orodispersible Tablets: Formulation, In vitro/In vivo Characterization. AAPS PharmSciTech, 2010;11(1):189-96.
15. Chávez F; Herrera JE; Salazar LA; Vidal J; Moreno A; Tena I; Chávez-Domínguez R. "Valores de la Presión Arterial en Diversos Grupos de Población Urbana de la Ciudad de Morelia". ARCH. INST. CARD. MÉX. Vol. 60:577-86; 1990. PMID: 2099128.
16. Carranza J; Chávez S; Chávez F; Huape S; Moreno A; Lázaro A; Arias R; Herrera JE. *Hipertensión esencial enfermedad subdiagnosticada, pero ¿también sobrestimada?* MED INTER MEX. 11(1); 37-40, 1995.

## 2.20 Anexos

1. Evaluación de Riesgo Coronario de Framingham.
2. Cuestionarios:
  - A) Escala de adherencia al tratamiento de Morisky.
  - B) Calidad de vida.
  - C) Perfil de Salud de Nottingham.

**ANEXO 1. TABLA PARA EVALUAR PUNTUACIÓN DE RIESGO PARA ENFERMEDAD ISQUÉMICA CORONARIA (ADAPTADA DE FRAMINGHAM. PARTE 1)**

<b>Hombres</b>	<b>Años d edad:</b>	<b>20- 34</b>	<b>35- 39</b>	<b>40- 44</b>	<b>45- 49</b>	<b>50- 54</b>	<b>55- 59</b>	<b>60- 64</b>	<b>65- 69</b>	<b>70- 74</b>	<b>75- 79</b>
1) Sólo edad		-9	-4	0	3	6	8	10	11	12	13
2) Colesterol total (mg/dL)	<160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	160-199	4	4	3	3	2	2	1	1	0	0
	200-239	7	7	5	5	3	3	1	1	0	0
	240-279	9	9	6	6	4	4	2	2	1	1
	≥280	11	11	8	8	5	5	3	3	1	1
3) Tabaco (último mes)	Neg	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Pos	8	8	5	5	3	3	1	1	1	1
4) C. HDL (mg/dL)	≥60	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
	50-59	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	40-49	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	<40	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
5) PAS (mmHg) <b>Sin Tt</b>	<120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	120-129	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	130-139	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	140-159	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	≥160	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
ó PAS (mmHg) <b>Con Tt</b>	<120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	120-129	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	130-139	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	140-159	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	≥160	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

<b>Mujeres</b>	<b>Años d edad:</b>	<b>20- 34</b>	<b>35- 39</b>	<b>40- 44</b>	<b>45- 49</b>	<b>50- 54</b>	<b>55- 59</b>	<b>60- 64</b>	<b>65- 69</b>	<b>70- 74</b>	<b>75- 79</b>
1) Sólo edad		-7	-3	0	3	6	8	10	12	14	16
2) Colesterol total (mg/dL)	<160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	160-199	4	4	3	3	2	2	1	1	1	1
	200-239	8	8	6	6	4	4	2	2	1	1
	240-279	11	11	8	8	5	5	3	3	2	2
	≥280	13	13	10	10	7	7	4	4	2	2
3) Tabaco (último mes)	Neg	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Pos	9	9	7	7	4	4	2	2	1	1
4) C. HDL (mg/dL)	≥60	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
	50-59	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	40-49	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	<40	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
5) PAS (mmHg) <b>Sin Tt</b>	<120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	120-129	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	130-139	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	140-159	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	≥160	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
ó PAS (mmHg) <b>Con Tt</b>	<120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	120-129	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	130-139	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	140-159	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	≥160	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

TABLA PARA EVALUAR PUNTUACIÓN DE RIESGO PARA ENFERMEDAD ISQUÉMICA CORONARIA (ADAPTADA DE FRAMINGHAM. **PARTE 2**)

Calificación del riesgo a partir de la puntuación total alcanzada en la parte 1 de la tabla y equivalencia de riesgo para enfermedad isquémica coronaria a diez años o riesgo de Framingham (RF)

HOMBRES		MUJERES	
Total	RF	Total	RF
<0	<1	<9	<1
0	1	9	1
1	1	10	1
2	1	11	1
3	1	12	1
4	1	13	2
5	2	14	2
6	2	15	3
7	3	16	4
8	4	17	5
9	5	18	6
10	6	19	8
11	8	20	11
12	10	21	14
13	12	22	17
14	16	23	22
15	20	24	27
16	25	25 +	30 +
17 +	>30		

NOTA.- El RF representa la probabilidad %

## ANEXO A.

### Escala de Adherencia al Tratamiento Modificado de Morisky.

Preguntas	Respuestas :	SI o NO
1. ¿Se olvida de tomar alguna vez el medicamento para su HTA?		_____
2. ¿Es descuidado con la hora en que debe tomar la medicación?		_____
3. Cuando se encuentra bien ¿deja de tomarlos?		_____
4. Si alguna vez le sientan mal ¿deja de tomarlas?		_____
Adherente	SI o NO	
	Resultado:	_____

## ANEXO B.

### CUESTIONARIO DE SENSACIÓN DE BIENESTAR GENERAL O CALIDAD DE VIDA.

De acuerdo a cómo siente que actualmente le afecta su enfermedad, física y mentalmente, ¿cómo califica hoy su estado de vida? Marque su raya sobre la línea.

Máximo malestar

\_\_\_\_\_ Máximo bienestar

Nota: El paciente será orientado y entrenado previamente sobre cómo trazar una línea vertical en el sitio de la horizontal donde en forma figurada considera sentirse actualmente.

**ANEXO C.**  
**Perfil de salud de Nottingham. Autopercepción de salud**

<b>Grupos</b>	<b>Reactivos</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
ENERGÍA	En seguida me quedo sin fuerzas		
	Todo me cuesta un esfuerzo		
	Siempre estoy fatigado/a		
DOLOR	Tengo dolor al subir y bajar escaleras		
	Tengo dolor cuando estoy de pie		
	Tengo dolor al cambiar de postura		
	Tengo dolor cuando estoy sentado/a		
	Tengo dolor al andar		
	Tengo dolor por las noches		
	Tengo un dolor insoportable		
	Tengo dolor constantemente		
SUEÑO	Me despierto antes de hora		
	Me cuesta mucho dormirme		
	Duermo mal por las noches		
	Tomo pastillas para dormir		
	Me paso la mayor parte de la noche despierto/a		
AISLAMIENTO SOCIAL	Me cuesta mucho llevarme bien con la gente		
	Últimamente me resulta difícil contactar con la gente		
	Creo que no tengo a nadie en quien confiar		
	Me encuentro solo/a		
	Creo que soy una carga para los demás		
REACCIONES EMOCIONALES	Los días se me hacen interminables		
	Tengo los nervios de punta		
	He olvidado qué es pasarla bien		
	Últimamente me enfado con facilidad		
	Las cosas me deprimen		
	Me despierto desanimado/a		
	Las preocupaciones me desvelan por la noche		
	Siento que estoy perdiendo el control de mi mismo/a		
Creo que no vale la pena vivir			
MOVILIDAD	Me cuesta coger las cosas		
	Me cuesta agacharme		
	Me cuesta subir y bajar escaleras		
	Me cuesta estar de pie mucho rato (p.e. haciendo cola)		
	Sólo puedo andar por dentro de casa		
	Me cuesta vestirme		
	Necesito ayuda para caminar fuera de casa		
	Soy totalmente incapaz de andar		

El entrevistado contesta «sí» cuando la descripción refleja sus sentimientos o estado actual y «no» en caso contrario. Se calculan puntuaciones para cada dimensión por separado, sumando el número de respuestas afirmativas para cada dimensión, dividiéndolo por el total de ítems de aquella dimensión y multiplicándolo por 100. Las puntuaciones van de 0 a 100 y cuanto mayor es la puntuación, peor es el estado de salud percibido.