

336427  
8



UNIVERSIDAD DEL VALLE DE MEXICO

CAMPUS CHAPULTEPEC

ESCUELA DE QUIMICO FARMACEUTICO BIOLGO  
CON ESTUDIOS INCORPORADOS A LA U.N.A.M.

PROPUESTA DE UN ESTUDIO FARMACOEPIDEMIOLGICO  
PARA FARMACOS ANTIHIPERTENSIVOS.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

LICENCIADO EN

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLGO

P R E S E N T A :

MARIA DE LOS ANGELES QUEZADA MARTINEZ

DIRECTOR DE TESIS: M. EN C. ANGELICA CALDERON VILLAGOMEZ

MEXICO, D.F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

~~2003~~  
2003



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.

**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**

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

NOMBRE: GUEZADA MARTINEZ  
MARÍA DE LOS ANGELES

FECHA: 03-11 MARZO-2003

SIRMA: [Firma]

"Un ideal es un sueño imposible....."

Un idealista es aquel que está convencido en hacer posible lo imposible"

"La tragedia en la vida no reside en no poder lograr nuestros sueños, la tragedia consiste en no tener estrellas que alcanzar, ni sueños que lograr. No es ninguna desgracia morir con sueños incumplidos, si lo es en cambio, vivir sin sueños por realizar.

El auténtico fracaso es la pobreza de espíritu, el vivir por lograr un ideal nos da sentido existencial y nos hace vibrar intensamente y realizar plenamente nuestro ser."

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Subdirección de Farmacopea e Información de Reacciones Adversas de los Medicamentos de la Secretaría de Salud, y en especial a la Q. Ma. del Carmen Becerril Martínez, las facilidades para la realización de este trabajo.

Un agradecimiento muy especial a la Q.F.B. Angélica Díaz Martínez por su gran apoyo, tiempo, dedicación, asesoría y motivación que me brindo para la realización de este trabajo.

Gracias a Dios por permitirme realizar una vez más uno de mis sueños.

Mi mas sincero agradecimiento a mi familia en la que siempre he encontrado apoyo y mucho cariño.

### A MIS PADRES:

A quienes les dedico este trabajo con mucho amor y agradezco todos sus esfuerzos y preocupaciones por darme siempre lo mejor.

Gracias por su amor, confianza, apoyo y dedicación que me han brindado.

### A MIS HERMANOS:

Gracias por todo el apoyo que me han brindado, por sus consejos, y comprensión los quiero mucho.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**A MIS ABUELITOS:**

Que siempre están en mi corazón

Agradezco a la Q.F.B. Angélica Calderón por su dirección, interés apoyo, tiempo y sobre todo por la confianza que depositó en mí para la realización de este trabajo.

**A MIS PRIMOS Y TIOS:**

Un agradecimiento muy especial por su gran apoyo

Agradezco a mis sinodales por su tiempo, interés, motivación y observaciones para mejorar este trabajo

Q.F.B. María Antonieta Gimenez Zamudio  
Q.F.B. Isidro Hinojosa López  
Q.B. Benjamín Adolfo Fernández Fernández  
Q.F.B. Patricia Melchor Macías

Y a todos aquellos que de una u otra manera hicieron posible la realización de este trabajo.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

# INDICE

	PÁGINA
RESUMEN.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
JUSTIFICACIÓN.....	4
HIPÓTESIS.....	5
OBJETIVOS.....	6
A. GENERAL	
B. ESPECÍFICOS	
METODOLOGÍA.....	7
1. MATERIAL Y MÉTODO	8
2. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	10
I .ANTECEDENTES.....	16
1.1 FARMACOEPIDEMIOLOGÍA.....	16
1.1.1. Definición.	
1.1.2. Historia.	
1.1.3. Clasificación.	
➤ Estudios descriptivos.	
a. Estudios transversales.	
b. Estudios longitudinales.	
➤ Estudios analíticos.	
a. Estudios de cohorte.	
b. Estudios de caso-control.	
c. Estudios experimentales.	

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

<b>II. FARMACOVIGILANCIA.....</b>	<b>22</b>
II. 1. Definición.....	
II. 2. Historia.....	
II. 3. Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM).....	24
II.3. 1. Definición.....	
II.3. 2. Clasificación según la OMS.....	24
➢ Reacciones Adversas previsibles.....	
➢ Reacciones Adversas no previsibles.....	
II.3.3. Clasificación según su gravedad.....	25
➢ Reacción adversa letal.....	
➢ Reacción adversa grave.....	
➢ Reacción adversa moderada.....	
➢ Reacción adversa leve.....	
<b>III. SISTEMA DE NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS.....</b>	<b>26</b>
III.1. Definición.....	
III.2. Métodos.....	
III.3. Informe de sospecha de reacciones adversas de los medicamentos.....	27
III.3.1. Definición.....	
III.3.2. Características.....	
III.3.3. Ventajas.....	
III.3.4. Desventajas.....	
III.3.5. Contenido del formato.....	28
➢ Datos del paciente.....	
➢ Datos del medicamento.....	
III.4 Sistema de vigilancia intensiva.....	29
III.4 .1. Sistema de Ámbito Total.....	

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



III.4.2. Sistema de Ámbito limitado.

- > Ventajas.
- > Desventajas.

III.4.3. Métodos para establecer la causalidad.

- > Definición.

**IV. MONOGRAFÍAS FARMACOLÓGICAS DE ANTIHIPERTENSIVOS..... 34**

**IV.1. AMLODIPINA..... 34**

- a. Indicaciones.
- b. Dosis.
- c. Farmacocinética.
- d. Reacciones adversas.
- e. Interacciones medicamentosas.
- f. Contraindicaciones.
- g. Precauciones.

**IV.2. DILTIAZEM..... 37**

- a. Indicaciones.
- b. Dosis.
- c. Farmacocinética.
- d. Reacciones adversas.
- e. Interacciones medicamentosas.
- f. Contraindicaciones.
- g. Precauciones.

**IV.3. MINOXIDIL..... 43**

- a. Indicaciones.
- b. Dosis.
- c. Farmacocinética.
- d. Reacciones adversas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

e. Interacciones medicamentosas.	
f. Contraindicaciones.	
g. Precauciones.	
<b>IV.4. NIFEDIPINA.....</b>	<b>48</b>
a. Indicaciones.	
b. Dosis.	
c. Farmacocinética.	
d. Reacciones adversas.	
e. Interacciones medicamentosas.	
f. Contraindicaciones.	
g. Precauciones.	
<b>IV.5. VALSARTAN.....</b>	<b>53</b>
a. Indicaciones.	
b. Dosis.	
c. Farmacocinética.	
d. Reacciones adversa.	
e. Interacciones medicamentosa.	
f. Contraindicaciones.	
g. Precauciones.	
<b>V. ANÁLISIS DE RESULTADOS .....</b>	<b>57</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>65</b>
<b>RECOMENDACIONES .....</b>	<b>67</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>69</b>
<b>GLOSARIO.....</b>	<b>79</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>83</b>

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## RESUMEN

La hipertensión arterial es sin duda un problema de salud pública importante hoy en día, debido a la frecuencia con la que se presenta en la población mexicana, por ello la importancia de la propuesta de un estudio farmacoepidemiológico, utilizando métodos epidemiológicos que nos permitan la pronta detección de Reacciones Adversas provocadas por fármacos indicados en el tratamiento de la hipertensión arterial, con el fin de limitar en lo posible riesgos en las personas que los utilizan.

La farmacoepidemiología consiste en el estudio del uso y los efectos de los medicamentos en grupos de poblaciones humanas, empleando para su estudio métodos epidemiológicos, los cuales tienen por objetivo proporcionar datos que puedan ser combinados y contrastados con información de otras disciplinas, para un mejor conocimiento etiológico de las enfermedades y establecer una base que permita el desarrollo y la evaluación de medidas preventivas de enfermedades y de promoción de la salud.

Mediante la información recibida en el Centro Nacional de Farmacovigilancia sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos se llevo a cabo una recopilación por medios electrónicos, acerca de notificaciones de RAM de antihipertensivos, las cuales se identificaron, analizaron y valoraron de acuerdo al principio activo, reacciones adversas, grupo etareo, número de notificaciones, probabilidad y gravedad presentadas en medicamentos antihipertensivos durante los años de 1998 al 2000.

En base a la información obtenida se realizó un estudio de las RAM antihipertensivos, proponiendo un estudio farmacoepidemiológico empleando para ello el método de Farmacovigilancia intensiva de tipo retrospectivo centrado en el medicamento lo que nos permitirá identificar y analizar lo mas rápido posible Reacciones Adversas graves o no conocidas para prevenir o reducir su frecuencia y gravedad, garantizando que la información que se genere será útil, para la eficacia-seguridad de medicamentos antihipertensivos en personas que los utilizan.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La Organización Mundial de la Salud 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 riesgos en las personas que los utilizan.

Mediante el sistema de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas, método más utilizado por los Sistemas Nacionales de Farmacovigilancia, y la aplicación de los conocimientos y métodos epidemiológicos al estudio de los efectos benéficos y adversos, se podrá alcanzar una utilización óptima y una forma de identificar lo más rápido posible Reacciones Adversas graves o no conocidas en el momento de su autorización, por parte de las Autoridades Sanitarias, para así poder prevenir o reducir su frecuencia y gravedad.

Los medicamentos antihipertensivos son muy utilizados en nuestra población debido a que la hipertensión es una patología que se encuentra en los primeros lugares, esta enfermedad ataca a diferentes sectores poblacionales y este tipo de medicamentos no son la excepción y causan reacciones adversas.

Por lo anterior, se ha planteado la importancia de proponer un estudio farmacoepidemiológico adecuado para prever Reacciones Adversas que puedan presentarse tras el uso de medicamentos antihipertensivos.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## INTRODUCCIÓN

Al utilizar un medicamento para curar, atenuar, o diagnosticar una patología, se está expuesto al riesgo de que éste provoque una reacción no deseada en el usuario.

"Se sabe que todo medicamento tiene la capacidad de causar reacciones adversas, las cuales pueden variar desde pequeñas molestias hasta aquellos efectos graves que ponen en peligro la vida del paciente". (1)

Durante los programas de desarrollo clínico se evalúan, durante periodos de tiempo limitados, los efectos benéficos y adversos de fármacos en grupos relativamente reducidos de pacientes muy seleccionados. De ahí que se desconozcan los efectos potenciales moderadamente infrecuentes, y aquellos que suceden a mediano y largo plazo.

Una vez que el fármaco llega al mercado, ha sido objeto de una evaluación para demostrar su actividad biológica, metabólica, rango de dosis, toxicidad, efectos de fertilidad, reproducción, seguridad y eficacia, mediante estudios realizados en animales y humanos, en el periodo de precomercialización. La detección de reacciones adversas durante este período tiene el inconveniente de que la población incluida en los estudios es reducida, si se compara con aquella que efectivamente va a usar el medicamento, una vez que éste ingrese en el mercado farmacéutico, ya que el número de usuarios se incrementa considerablemente y se extiende el tratamiento a grupos de personas que por sus características no pudieron ser incluidas en los ensayos clínicos (ancianos, personas con comorbilidad importante, mujeres embarazadas, entre otros).

Es por eso la importancia de conocer el comportamiento de los medicamentos en la etapa de comercialización, o sea cuando el medicamento es utilizado en condiciones no controladas y en un número mayor de población y para poder llevar a cabo esto es necesario utilizar los métodos de Farmacovigilancia.(1)

(1) Bocernil M C, Díaz M A, Bondani G A. Introducción a la Farmacovigilancia SSA., México 1995. Pag. 1-4

Es así como surge y se ha desarrollado la farmacoepidemiología, o epidemiología de los medicamentos, la cual se refiere al campo de aplicación de los métodos epidemiológicos a la evaluación de los efectos de los fármacos en la población. La farmacoepidemiología incluye el estudio epidemiológico de la historia natural de enfermedades en diferentes áreas terapéuticas y los estudios de utilización de medicamentos.

A través de estudios farmacoepidemiológicos se pueden detectar también subgrupos de pacientes (por edad, comorbilidad, entre otros). Con un riesgo especialmente elevado o disminuido de sufrir una reacción adversa determinada.(1)

## **JUSTIFICACIÓN**

La hipertensión arterial es sin duda uno de los problemas de salud más importantes en la población mexicana, es por ello, la importancia de proponer un estudio farmacoepidemiológico que nos permita detectar e identificar lo más rápido posible Reacciones Adversas de Medicamentos antihipertensivos con el fin de prever Reacciones Adversas en personas a las cuales se les ha prescrito en su tratamiento dichos fármacos.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## **HIPÓTESIS**

Al notificar, registrar y evaluar sistemáticamente información respecto a Reacciones Adversas de Medicamentos antihipertensivos y la aplicación del estudio farmacoepidemiológico adecuado se prevenirán las que sean generadas por dichos fármacos.

Se tiene de esta manera el estudio farmacoepidemiológico adecuado garantizando que la información que se genere es útil, para la eficacia-seguridad de medicamentos antihipertensivos.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**OBJETIVOS.****A. OBJETIVO GENERAL:**

1. Diseñar un estudio farmacoepidemiológico para medicamentos antihipertensivos, usando información de sospechas de Reacciones Adversas Notificadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

**B. OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

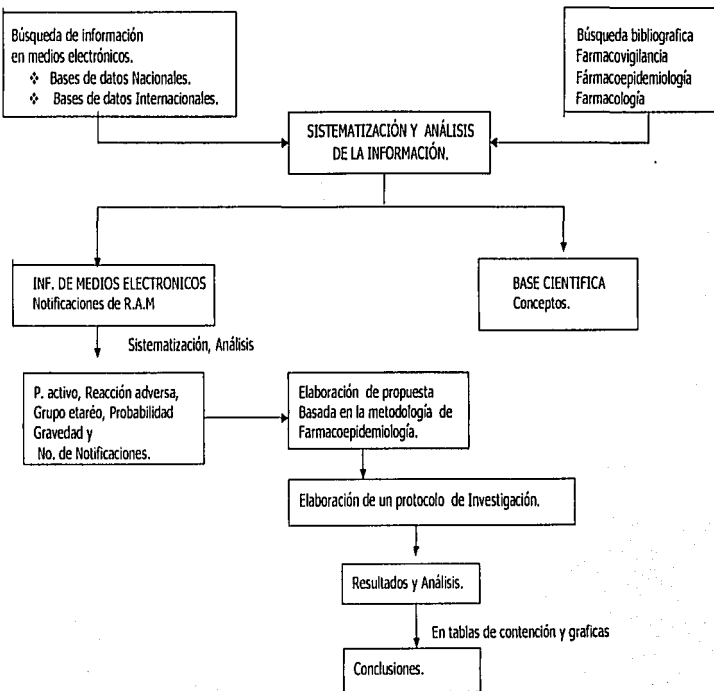
1. Identificar y analizar las notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos antihipertensivos.

2. A partir de la información generada en el Centro Nacional de farmacovigilancia se propondrá un estudio farmacoepidemiológico retrospectivo.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



## V. METODOLOGÍA



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 1. MATERIAL Y METODO

1. Se realizó una búsqueda exhaustiva de información, mediante el uso de medios electrónicos en bases de datos Nacionales e Internacionales, con el fin de obtener fundamentos del tema.

2. Se llevo a cabo una búsqueda bibliografica, referente a los siguientes temas:

- ❖ Farmacovigilancia.
- ❖ Farmacoepidemiología.
- ❖ Farmacología.

3. Recopilada dicha información se:

Resumió

Analizó, y

Sistematizó para su mejor estudio

4. Mediante la información recopilada se obtuvieron bases científicas del tema, contando de esta forma con antecedentes mas amplios de farmacovigilancia, farmacoepiemiología, farmacología.

5. Se recopilo información mediante medios electrónicos acerca de Notificaciones de Reacciones Adversas de los Medicamentos generadas durante los años de 1998 al 2000 en el Centro Nacional de Farmacovigilancia, las que posteriormente se valoraron de acuerdo a su gravedad, probabilidad, analizando los principios activos, y número de notificaciones, seleccionando para este estudio los medicamentos antihipertensivos.

6. La información obtenida posteriormente se:

Analizó

Sistematizó, y

Elaboraron tablas de contención.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Determinando de esta forma la frecuencia con la que se Notificaron sospechas de Reacciones Adversas en Medicamentos antihipertensivos durante 1998 al 2000.

7. En base a la información obtenida se realizó una propuesta basada en la metodología farmacoepidemiológica con la cual se elaboró un protocolo de investigación.

NOTA: Por cuestiones de confidencialidad se omiten los nombres tanto genérico como el de la denominación comercial de los medicamentos incluidos en este estudio, por lo que solo se indicaran con una letra.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## 2. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.

### ANTECEDENTES

*La presión arterial es el producto del gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica. Los fármacos disminuyen la presión mediante efectos sobre la resistencia periférica o el gasto cardiaco, o ambos. Este último puede reducirse por medio de medicamentos que inhiben la contractilidad miocárdica o disminuyen la presión de llenado ventricular. Muchos de los antihipertensores afectan a los receptores adrenérgicos, los ganglios del sistema nervioso autónomo, el sistema de renina-angiotensina, los canales de  $Ca^{2+}$ , así como el equilibrio del  $Na^{+}$  y del agua.*

*La hipertensión es la enfermedad cardiovascular más frecuente, genera cambios patológicos en la vasculatura e hipertrofia del ventrículo izquierdo. Como consecuencia, la hipertensión constituye la principal causa de apoplejía, conduce a enfermedad coronaria con infarto de miocardio y muerte repentina de origen cardiaco, y es un contribuyente importante de insuficiencias cardiacas y renal, así como de aneurisma disecante de la aorta.(2)*

*Los antihipertensores pueden clasificarse según sus sitios o mecanismos de acción, puesto que la presión arterial es el producto del gasto cardiaco y resistencia vascular periférica, puede disminuirse mediante los efectos de fármacos sobre la resistencia periférica, o el gasto cardiaco, o ambos. Los medicamentos disminuyen el gasto cardiaco al inhibir la contractibilidad miocárdica o reducir la presión de llenado ventricular. El decremento de esta última se logra mediante efectos sobre el tono venoso o sobre el volumen sanguíneo por medio de efectos renales. Los fármacos reducen la resistencia periférica al actuar sobre el músculo liso para generar relajación de los vasos de resistencia, o al interferir con la actividad de los sistemas que producen constricción de los vasos de resistencia.*

*La administración concurrente de fármacos de clases distintas constituye una estrategia de uso frecuente para lograr control eficaz de la presión arterial en tanto se minimizan los efectos adversos relacionados con la dosis.(3)*

(2) Goodman, G. A., Hardman, J. G., Limbird, L.E. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9 ed. Mc Graw-Hill Interamericana. México 1996. Cap 33 pág. 835-836, 852-853.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

*La hipertensión arterial es probablemente el problema de salud pública más importante en los países desarrollados, ya que es una enfermedad frecuente, asintomática, fácil de detectar, casi siempre fácil de tratar y que con frecuencia tiene complicaciones mortales si no se trata, es por ello, la importancia de realizar un estudio con el fin de detectar y evaluar reacciones adversas en la población mexicana. Por estos motivos, la necesidad de llevar a cabo la recolección y análisis de los datos de los expedientes clínicos de pacientes a los cuales se les haya incluido en el tratamiento antihipertensivo, detectando de tal manera reacciones adversas, así mismo, tipificar dichas reacciones de acuerdo a su gravedad, probabilidad y seriedad, determinando su frecuencia pudiendo predecir un valor de referencia de posibles factores de riesgo, con el fin de limitar en lo posible los riesgos en personas que los utilizan, y así contribuir a la optimización terapéutica.*

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## **II. OBJETIVOS**

### **A. GENERAL**

*Dar seguimiento al comportamiento de antihipertensivos en cuanto a reacciones adversas en pacientes a los que se les haya incluido en el tratamiento farmacológico antihipertensivo, utilizando el método de farmacovigilancia intensiva.*

### **B. ESPECIFICOS**

- 1. Identificar el tipo y gravedad de posibles reacciones adversas.*
- 2. Determinar la frecuencia de reacciones adversas tipificando grupo étnico.*
- 3. Determinar los posibles factores de riesgo en la población mexicana tras el uso de antihipertensivos.*

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

### **III. DISEÑO**

*El estudio de Farmacovigilancia intensiva será de tipo retrospectivo, de ámbito limitado centrado en el medicamento y se realizará en pacientes hipertensos que estén utilizando alguno de los antihipertensivos A, B, C, D ó E, será de 6 meses.*

*Los sujetos incluidos en el estudio serán bajo los siguientes criterios de inclusión, exclusión y eliminación.*

#### **A. CRITERIOS**

##### **1. INCLUSIÓN**

- a) Pacientes que tengan como tratamiento farmacológico antihipertensivos A, B, C, D y E.*
- b) Pacientes que hallan asistido a los servicios de consulta externa y hospitalización del servicio médico por causa de una Reacción Adversa.*
- c) Pacientes que hallan asistido a los servicios de consulta externa y hospitalización del servicio médico de Urología y a los que se les haya incluido en el tratamiento antihipertensivos, y que hayan presentado una Reacción Adversa.*

##### **2. EXCLUSIÓN**

- a) Pacientes de los que no se tenga notificación o antecedentes de Reacciones Adversas.*

##### **3. ELIMINACIÓN**

- a) Pacientes que tengan expediente insuficiente.*
- b) Pacientes que no tengan expediente clínico.*

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## **B. DESARROLLO**

*El estudio se llevará a cabo en fase retrospectiva.*

### **FASE RETROSPECTIVA**

*Se analizarán los expedientes clínicos en los pacientes en los cuales se prescribió medicamentos antihipertensivos, y posteriormente (a los 6 meses) se verificarán que reacciones adversas se presentaron, o bien, que alteraciones se manifestaron después del tratamiento. La información se recabará en los instrumentos estándar (anexo IA Y IB)*

*Si se detecta un evento adverso en el expediente clínico del paciente, se registrará en el formato oficial (anexo II).*

### **C. RECOLECCIÓN DE DATOS**

*Se usarán dos instrumentos estándar para sistematizar la información (anexo I A) y el formato (anexo II) para notificar las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos.*

### **D. CONTROL DE LA INFORMACIÓN**

*La información es de carácter confidencial y se sistematizará en una base de datos.*

### **E. ANÁLISIS DE LOS DATOS**

*Los informes de sospechas de reacciones adversas se clasificarán de la siguiente manera:*

- Evento adverso serio*
- Evento adverso no serio (anexo III)*

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



*La relación de causalidad evento-medicamento se clasificará de acuerdo a las categorías de probabilidad según la Organización Mundial de la Salud.(Anexo IV).*

- ◊ *Cierta*
- ◊ *Probable*
- ◊ *Posible*
- ◊ *Improbable*
- ◊ *Condicional*
- ◊ *Inclasificable*

*Se establecerá la gravedad de la reacción de acuerdo a al clasificación de gravedad (Anexo V).*

- ◊ *Letal*
- ◊ *Grave*
- ◊ *Moderada*
- ◊ *Leve*

*Se reportará la frecuencia con que ocurre cada evento adverso.*

*La determinación de causalidad evento-medicamento se llevara a cabo por el departamento de Farmacovigilancia de la Dirección General de Insumos para la Salud de la Secretaría de Salud.*

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## I. ANTECEDENTES.

### I.1 FARMACOEPIDEMIOLOGIA.

#### *1.1.1. Definición.*

"La epidemiología es la ciencia que estudia la frecuencia y los determinantes, factores preventivos y de riesgo, relacionados con los estados de enfermedad y salud en la población.<sup>(4)</sup> La farmacoepidemiología, llamada originalmente epidemiología de los medicamentos, puede definirse como "la aplicación de conocimientos, métodos y razonamientos epidemiológicos al estudio de los efectos benéficos y adversos y los usos de los fármacos en poblaciones humanas".<sup>(1)</sup>

#### *1.1.2. Historia.*

La farmacoepidemiología surge en países desarrollados donde se afrontan problemas sanitarios muy diferentes de los problemas de la mayor parte de la población humana.<sup>(1)</sup>

"Durante los años sesenta comenzaron a aplicarse estudios sobre la prescripción y la utilización de medicamentos. Por primera vez se publicaban datos describiendo como los médicos prescribían medicamentos y ello motivó nuevos estudios sobre la frecuencia y los factores que influyen en la adecuada o inadecuada prescripción de fármacos. Se podrían considerar esos años como la época en que nació la farmacoepidemiología".<sup>(4)</sup>

La farmacoepidemiología consiste en el estudio del uso y los efectos de los medicamentos en grandes poblaciones humanas, utilizando los métodos epidemiológicos, En ella convergen grandes campos de la medicina y de la salud pública clásica. Por un lado, toma de la epidemiología los métodos tradicionales para describir y evaluar los factores de riesgo y preventivos de las enfermedades en poblaciones humanas. Por el otro, toma de la farmacología clínica el área de aplicación, es decir, el estudio de los efectos de los medicamentos en seres humanos.<sup>2</sup>

(1) Becerril. M. C, Díaz. M. A. Bondani G.A. Introducción a la Farmacovigilancia SSA. México 1995. Pág. 1-4.

"Los objetivos generales de los estudios epidemiológicos es proporcionar datos que puedan ser combinados y contrastados con información de otras disciplinas para un mejor conocimiento etiológico de las enfermedades, y establecer una base que permita el desarrollo y la evaluación de medidas preventivas de enfermedades y de promoción de la salud."<sup>(4)</sup>

### 1.1.3. Clasificación.

#### ◆ Estudios descriptivos.

Estudian la frecuencia y distribución de una enfermedad o fenómeno epidemiológico en una población, lugar y tiempo.<sup>(10)</sup>

Se dividen en:

##### a. Estudios transversales.

Estudio en el cual se mide una sola vez la o las variables, se miden las características de una o más grupos de unidades en un momento dado, sin pretender evaluar la evolución de esas unidades.<sup>(5)</sup>

##### b. Estudios longitudinales.

Estudios en el que se miden en varias ocasiones la o las variables involucradas. Implica el seguimiento para estudiar la evolución de las unidades en el tiempo; por esto se entiende la comparación de los valores de la, o las variables de cada unidad en las diferentes ocasiones.

1. Estudios prospectivos.- estudio en el que toda la información se recogerá, de acuerdo con los criterios del investigador y para los fines específicos de la investigación, después de la planeación de ésta.

---

(4) Susana Pérez- Gutthann, Jordi Castellsague Pique, Aplicación de la Epidemiología y uso de las Bases de Datos Informatizados en la Investigación Farmacéutica cap. 7, Madrid 1998, Pág. 131-137.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2. Estudios retrospectivos.-estudio cuya información se obtuvo anteriormente a su planeación con fines ajenos al trabajo de investigación que se pretende realizar.(5, 6)

◆ Estudios analíticos.

Estos estudios sean prospectivos o retrospectivos, buscan comprobar hipótesis, es decir, determinar causalidad entre dos variables.

Dentro de los estudios analíticos tenemos los siguientes:

a. Estudios de cohorte.

"Los estudios de cohorte constituyen una importante forma de investigación epidemiológica que se emprende para ensayar hipótesis referentes a las causas de la enfermedad."(7)

Se llevan a cabo en un grupo de individuos que comparten una característica común o la exposición a determinados factores de riesgo, permitiendo estudiar la incidencia de una enfermedad o un acontecimiento específico, la hipótesis de causalidad y la historia clínica y social de la enfermedad.

Ventajas:

- ◊ Adecuados para vigilar la seguridad de los fármacos cuando pueden presentarse muchas reacciones adversas (RA's) diferentes en asociación con un único fármaco, y no se pueden determinar con antelación los resultados de interés.
- ◊ Determina el índice de incidencia de reacciones adversas (RA).
- ◊ Permite establecer relaciones temporales entre la administración del medicamento y la aparición de la RA.

(7). Brian Mac Mahon, Thomas F. Pugh, Principios y Métodos de Epidemiología, Ediciones Científicas la Prensa Médica Mexicana S.A. Segunda edición, España 1983.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- Proporciona datos complementarios muy útiles para la posterior adopción de medidas de prevención de las Reacciones Adversas.(5)
- Se puede obtener tanto medidas de riesgo absoluto como de riesgo relativo.(1)

Desventajas:

- Los sesgos en la información.
  - A largo plazo puede perderse el seguimiento de muchos pacientes.
  - Inevitablemente implica un gran número de pacientes y, cuando se trata de fármacos que se toman de manera crónica (para proporcionar datos útiles), deben continuar durante varios meses incluso años.
  - Alto costo.(5)
- b. Estudios de caso-control.

En los "estudios de caso-control" se compara un grupo de pacientes con una enfermedad (caso) con un grupo que no presenta la enfermedad (control).(8) Después de tener ambos grupos formados, se comienza a averiguar la frecuencia con que han sido expuestos a un factor o a un medicamento que se sospecha es la causa. Se supone que el factor causal de la enfermedad debe haber estado presente con mayor frecuencia en los que son los casos. Ambos grupos deben ser homogéneos en cuanto a edad, sexo y nivel socioeconómico. (9)

Estos estudios son útiles ya que sugieren hipótesis sobre una posible relación causa-efecto entre un medicamento y una reacción adversa.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Ventajas:**

- o Estudian hipótesis de asociaciones específicas entre fármacos y RA que se hayan planteado como consecuencia de estudios de cohorte o por comunicación espontánea.
- o Determinan los grupos relativos atribuibles a las distintas variables.
- o Confirman reacciones adversas conocidas, nuevas reacciones adversas incluso si aparecen a lo largo del tratamiento o si son poco frecuentes.
- o Para su estudio se requiere un tamaño relativamente pequeño, bajo costo y rapidez.(8)

**Desventajas:**

- o Reunir información realmente comparable de los casos y controles.
- o Dificultad para seleccionar apropiadamente los grupos control.

**c. Estudios experimentales.**

Son aquellos en que el investigador introduce una variable a un tratamiento para verificar alguna hipótesis en un grupo en estudio y un grupo control, dividiéndolos aleatoriamente. A esto se le denomina experimento en condiciones controladas. Cuando la introducción de este nuevo elemento (por ejemplo, vacuna) se hace en el curso natural de un proceso de masas y se estudian los resultados obtenidos, se habla de un experimento en condiciones no controladas.

Para evitar que psicológicamente los enfermos y los controles se vean afectados al saber que unos están siendo tratados y los otros no y eso reduce en la evaluación de los resultados, se ocupan las técnicas de simple, doble y triple ciego. Estos estudios son una buena herramienta no sólo para evaluar la eficacia y riesgos de un tratamiento, si no también de cualquier prueba clínica, en general.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

La metodología experimental supone que el investigador plantea una situación para verificar alguna hipótesis o factor de riesgo entre el grupo en estudio y el grupo control, dividiéndolos de una forma aleatoria. Al grupo de estudio se le asigna, por ejemplo, un tratamiento, vacuna, y al de control un placebo.(9)

Estos estudios plantean tres hechos: cuánto beneficiará, a la comunidad, y su aceptación, cuánto riesgo supondrá para los sujetos, y la relación costo / eficacia.

Estos estudios se utilizan en:

- ◊ Estudios clínicos y de terapia.
- ◊ Estudios piloto.
- ◊ Ensayos preventivos.
- ◊ Evaluación de programa y decisiones administrativas.

Uno de los problemas inherentes a cualquier estudio epidemiológico y al que el investigador se ve enfrentado son los sesgos, los que podemos dividir en tres categorías:

- ◊ Factores de confusión.
- ◊ Sesgos de información.
- ◊ Sesgos de selección.

Los estudios farmacoepidemiológicos suelen resultar costosos, por lo que es necesario controlar al máximo los sesgos y los errores.(10)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **II. FARMACOVIGILANCIA.**

### *II.1. Definición.*

"La farmacovigilancia (FVG) es el conjunto de métodos, observaciones y disciplinas que permiten, durante la etapa de comercialización o uso extendido de un medicamento, detectar reacciones adversas y efectos farmacológicos o terapéuticos benéficos, no previstos en las etapas previas de control y evaluación del medicamento. El objetivo es la evaluación permanente de los medicamentos vendidos con o sin receta a través de la identificación y cuantificación del riesgo empleando técnicas de análisis poblacional con base farmacológica.(11)

### *II.2. Historia.*

La farmacovigilancia tiene su origen en el desastre ocurrido como consecuencia del uso de la talidomida en 1962, cuando se presentó en Alemania Federal un brote de focomelia, grave deformación congénita hasta entonces extremadamente rara. Pronto se descubrió la relación causal sobre la ingesta de la talidomida en los primeros meses de embarazo y la aparición de malformaciones en las extremidades.(12)

A partir de ese momento la Organización Mundial de la Salud (OMS), impulsó la colaboración internacional de la creación de Centros Nacionales de Farmacovigilancia para recolectar información sobre las Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM), dando lugar al Programa de Notificación Voluntaria.

La Organización Mundial de la Salud organizó una reunión sobre vigilancia farmacológica internacional, en Ginebra, Suiza, en 1968. Tomando como punto de partida el hecho de que los nuevos y viejos medicamentos, habían y han revolucionado el ejercicio de la medicina en diversos aspectos tales como: la actividad farmacológica, su eficacia terapéutica y sus efectos perjudiciales.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Considerando esto último, se estudio la necesidad de un programa internacional que permitiera reunir, analizar y comunicar a los estados miembros información sobre los efectos nocivos de los medicamentos.

El sistema conocido en algunos países como " tarjeta amarilla" es solo uno de los métodos de farmacovigilancia, el cuál consiste en recolectar la información con relación al número de casos de RAM, la cual es enviada mediante cintas magnéticas a una misma base de datos situada en Uppsala (Suecia), pero vinculada a la OMS.(13)

La notificación espontánea de reacciones adversas a los medicamentos por parte del médico práctico a la Food and Drugs Administration (FDA) no ha resultado ser efectiva, ya que en 1972 se habían recibido menos de 300 notificaciones de médicos individuales, además de que los informes presentados contenían datos incompletos.

Para 1973 se introduce un nuevo formulario para experiencias con fármacos para mejorar el cumplimiento con el programa de vigilancia, éste nuevo formulario (FD-1639A) recibió amplia publicidad y fue distribuido a los médicos en la práctica, se pensó que usando este breve formulario, se mejoraría la cantidad y calidad de información recopilada sobre Reacciones Adversas (RA's).

Al recibir un informe es evaluado por el cuerpo médico de la división con experiencia en fármacos, si se requiere información adicional se inicia un seguimiento apropiado. Todos los informes entran en un sistema computarizado para su análisis, siendo este nuevo programa recibido con renovado entusiasmo, ya que se ha observado una mayor participación en las notificaciones.(14)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### II.3. REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS (RAM).

#### II.3.1 Definición.

La organización Mundial de la Salud (OMS) define una reacción adversa como "aquella respuesta que es nociva y no deseada, y que ocurre a dosis normales usadas en el ser humano para profilaxis, el diagnóstico o la terapia de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica".

#### II.3. 2. Clasificación según la OMS.

- o Reacciones Adversas Previsibles.
  - o Sobredosificación o intoxicación.
  - o Efectos colaterales.
  - o Efectos secundarios.
  - o Interacciones medicamentosas.
  
- o Reacciones Adversas No Previsibles
  - o Intolerancia.
  - o Reacciones de idiosincrasia.
  - o Reacciones alérgicas.
  - o Pseudoalergias.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### II.3.3. Clasificación de las reacciones adversas de acuerdo a su gravedad.

- ◆ **Reacción adversa letal.**

Cuando la reacción contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

- ◆ **Reacción adversa grave.**

Cuando la reacción amenaza directamente la vida del paciente.

Requiere la suspensión del medicamento causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para la reacción adversa.

- ◆ **Reacción adversa moderada.**

Si la reacción provoca hospitalización, baja laboral o escolar o atención en un servicio de urgencias, siempre que no amenace directamente la vida del paciente. Requiere un cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente la suspensión del medicamento causante de la reacción.

- ◆ **Reacción adversa leve.**

No necesita antídoto, tratamiento o prolongación de la hospitalización.(15)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### III. SISTEMA DE NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS.

El hecho de que una reacción adversa sea notificada, depende de la sospecha por parte del médico proscriptor de la existencia de una relación entre la administración de un medicamento y la aparición de la reacción y su posterior comunicación, a través del formato dirigido al Centro de Farmacovigilancia correspondiente.

La Organización del Sistema Nacional de Farmacovigilancia determina que la notificación es de diferentes fuentes como:

- o Profesionales de la Salud tanto del sector público como privado.
- o Industria Químico Farmacéutica.(1)

#### III.1. Definición.

Es la recolección y posterior comunicación del profesional de la salud acerca de aquellas reacciones no deseadas que aparecen durante el uso de los medicamentos.

#### III.2. Métodos.

a) Notificación voluntaria (Paciente-Profesional de la Salud-Centro de Farmacovigilancia).

b) Notificación Obligatoria (Laboratorios Productores-Centro de Farmacovigilancia).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### *III.3. Informe de sospecha de reacciones adversas de los medicamentos.*

#### FORMATO.

##### *III.3.1. Definición.*

En México el formato oficial es un impreso que recoge los datos necesarios para evaluar una sospecha de RAM y es emitido y distribuido por el Centro Nacional de Farmacovigilancia.(25)

##### *III.3.2. Características.*

- ◊ Es un estudio de tipo observacional, no experimental.
- ◊ Incluye a toda la población (niños, ancianos, pacientes hospitalizados, con varias enfermedades, con politerapia)
- ◊ Confidencialidad de los datos que se notifican, tanto del paciente, como del médico y del laboratorio productor.
- ◊ No juzga lo terapéutico, evalúa solamente la reacción adversa.

##### *III.3.3. Ventajas.*

- ◊ No interfiere con los hábitos de prescripción.
- ◊ Comienza desde el momento en que se comercializa el medicamento y tiene el carácter de permanente.
- ◊ Detecta reacciones adversas de baja frecuencia que no han sido observadas en ensayos clínicos.
- ◊ No es necesario difundir previamente la población controlada ni el tipo de efecto adverso a detectar.
- ◊ Genera señales de alerta que permiten a las Autoridades Sanitarias adoptar medidas de regulación y control.
- ◊ No invalida que se desarrollen otras formas de Farmacovigilancia, sino que induce la necesidad de realizar estudios más profundos.
- ◊ Detecta factores de riesgo asociados a interacciones medicamentosas.
- ◊ Es un sistema sencillo y barato.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### III.3.4. Desventajas.

- ◊ Detecta con gran dificultad las reacciones adversas diferidas en el tiempo.
- ◊ No permite calcular incidencias.
- ◊ Presenta sesgos de selección y de información.
- ◊ La baja participación de los profesionales de la salud genera infranotificación.
- ◊ Aparece con relativa frecuencia falsas alarmas.(15)

### III.3.5. Contenido del formato.

#### 1) DATOS DEL PACIENTE.

- ◊ Nombre
- ◊ Edad
- ◊ Peso
- ◊ Talla

#### 2) DATOS DEL MEDICAMENTO.

- ◊ Dosis diaria.
- ◊ Vía de administración.
- ◊ Tiempo de exposición del paciente con el medicamento.
- ◊ Nombre genérico y comercial del medicamento.
- ◊ Motivo de prescripción.(15)

Acompañado a la descripción de la RA, se hace constar:

- 1.Fecha de inicio y fecha de término de la reacción adversa.
- 2.Desenlace: Son datos que ayudan a valorar la gravedad de la reacción adversa.  
Toda la información tanto del paciente como del notificador es confidencial.(1)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### *III.4. Sistema de vigilancia intensiva.*

La detección de las Reacciones Adversas de los Medicamentos, objetivo central de la Farmacovigilancia, requiere del empleo de la metodología empleada en el estudio epidemiológico, lo que obedece a consideraciones de naturaleza ética, aunque sus premisas de selección son las mismas que se emplean en el desarrollo de cualquier estudio de investigación, es decir, que deberá estar acorde con los objetivos perseguidos y con la disponibilidad de recursos tanto humanos como económicos.

La selección de metodología deberá iniciarse determinando el ámbito de trabajo, es decir, la cobertura humana y la medicamentosa.

##### *III.4.1 Sistema de Ámbito Total.*

Se denominan sistemas o Programas de Ámbito Total a aquellos que cubren la totalidad de la población y los medicamentos y consiste en la recolección de datos acerca de efectos que puedan considerarse como inducidos por medicamentos, tarea que se lleva a cabo de manera sistemática y detallada.

Existen dos variedades de este tipo de estudios cuya diferencia radica en el momento en que se recopila la información, es decir, cuando ésta se efectúa antes o en el momento en que sucede la Reacción Adversa de los Medicamentos, se denomina prospectivo y cuando se lleva a cabo en forma posterior al desarrollo de la Reacción Adversa, se le denomina Retrospectivo.

##### *III.4.2. Sistema de Ámbito limitado.*

Este método puede ser de dos tipos:

- o Los sistemas centrados en el medicamento, especialmente los de tipo prospectivo, son de utilidad en la detección de Reacciones Adversas de los Medicamentos de elevada incidencia o graves así como, las provocadas por medicamentos de reciente introducción en el mercado o para medicamentos de uso exclusivamente hospitalario.(23)

- Los sistemas centrados en el paciente tienen como objetivo principal determinar y evaluar la influencia de los factores de riesgo en el desarrollo de las Reacciones Adversas de los Medicamentos, tales como: edad, sexo, padecimientos concurrentes, entre otros, para la cual se seleccionan grupos integrados por los pacientes que se consideran más susceptibles de experimentar las Reacciones Adversas Medicamentosas. (16)
- a. Ventajas.
- Excelente calidad de la información obtenida especialmente en cuanto a la secuencia temporal ya que permite completar los distintos diagnósticos diferenciales, descartando con mayor precisión las posibles patologías alternativas.
- b. Desventajas.
- Requiere de personal disponible y adiestrado.
  - El rendimiento según el tipo de RAM puede ser bajo.
  - Tamaño reducido.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



### III.4.3. Métodos para establecer la causalidad.

Diferentes grupos de farmacólogos clínicos han considerado la "introspección global" como método de diagnóstico. Con una serie de casos diferentes diagnosticados por distintos expertos, han observado éstos que el grado de desacuerdo es muy elevado. Se han incluido criterios definidos, algoritmos y escalas de analogía visual.

La gran mayoría de las compañías farmacéuticas aplican un algoritmo o "introspección global".(15)

#### 1. Definición.

Método formalizado para procesar la información sobre un efecto adverso de manera escalonada con el fin de identificarlo como una reacción adversa y evaluar la posibilidad de que exista una relación verdadera entre el fármaco y el EA.

En total se han publicado 23 métodos por tres grupos de médicos:

- o Clínicos
- o Autoridades Sanitarias
- o Médicos de la Industria Farmacéutica.

El clínico, a menudo no necesita emitir un diagnóstico positivo de una RA, ya que si él o el paciente piensan que el fármaco está causando problemas, pueden simplemente interrumpir el tratamiento y, si es necesario, sustituirlo por otro alternativo.

Son los farmacólogos clínicos los que han mostrado un interés mayor en la elaboración de métodos de diagnósticos.

Las autoridades sanitarias exigen una serie de requisitos; puesto que se ven inundadas con cantidades ingentes de informes, cualquier método que se vaya a utilizar deberá ser rápido y de fácil aplicación.

Además, debería poder manejarse con mínimos datos y poseer capacidad de explicación y, en general, tendría que ser más sensible que específico.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Las autoridades sanitarias han respondido de forma diferentes a este reto; las autoridades de Estados Unidos y Reino Unido, han renunciado a usar sus propios métodos y ya no utilizan ningún método diagnóstico en concreto, mientras que en Francia y en España siguen un método específico.

La industria farmacéutica es la que más necesita un método de diagnóstico que reúna las siguientes características:

- ◊ Debe ser capaz de utilizar absolutamente toda la información disponible.
- ◊ Debe ser sensible y específico.
- ◊ Debe sopesar las posibilidades de que el fármaco sea o no la causa frente a cada factor. La mayoría de los algoritmos no lo hacen, pero utilizan causas alternativas como factores adicionales.

Hay dos excepciones:

Un método utiliza el equivalente de una escala análoga para cada factor y en los extremos opuestos se sitúan: causada por el fármaco y no causada por el fármaco, pero no cumple los otros criterios, y el segundo método tampoco (BARDI):

- ◊ La información importante debe poder anular la información neutral. También fallan muchos algoritmos en ese sentido.
- ◊ Debe tener capacidad de explicación. Cuando un médico de la industria evalúa un EA asociado con su fármaco debe ser muy íntegro para resistir la presión de sus compañeros para que llegue a la conclusión de que su fármaco es inocuo. Por tanto, es absolutamente necesario que el método utilizado conlleve una explicación por escrito de la evaluación de la relación de causalidad.
- ◊ Debe ser rápido en los casos en que disponga de datos mínimos. La mayoría de los casos que llegan a la industria no aportan datos completos en cuanto a fármacos utilizados, pruebas de laboratorio, etc. Una compañía importante puede recibir tantos informes de EA como las Autoridades Sanitarias de los países pequeños.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

No existe un método único de diagnóstico que pueda cumplir todos estos criterios, el más cercano es el método BARDI, que cumple todos los criterios mencionados excepto el último. Según el teorema de BAYES, se deben sopesar las posibilidades de que un fármaco haya causado la reacción frente a la posibilidad de una causa alternativa para ese tipo de EA antes de que se presentase el efecto en cuestión; se denomina esto las "posibilidades anteriores". Las "posibilidades anteriores" se multiplican entonces por el "índice de probabilidades", que es un equilibrio de los factores del efecto entre el fármaco que lo haya causado y la posibilidad de una causa alternativa, es decir, enfermedad. Puede ser este un proceso que requiera búsquedas bibliográficas de estudios y encuestas anteriores. Así que en la actualidad la industria necesita usar la "introspección global" o algún algoritmo para los casos que no sean motivo de controversia, y el método BARDI para aquellos EA que sí lo sean y/o sean de una importancia vital.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### IV. MONOGRAFÍAS FARMACOLÓGICAS DE FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS.

##### IV.1. AMLODIPINA.

###### a. Indicaciones.

La amlodipina está indicada en el tratamiento inicial de la hipertensión y puede ser usada como agente único para el control de la presión arterial sanguínea.

Puede ser usado solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos en el tratamiento de la hipertensión.

###### b. Dosis.

Vía oral, 80 mg una vez al día.

La dosis puede ser incrementada hasta de 160 a 320 mg diarios.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con falla renal.

Tanto para la hipertensión como para la angina, la dosis inicial habitual es de 5 mg una vez al día por vía oral, la cual puede ser incrementada a una dosis máxima de 10 mg al día, dependiendo de la respuesta del individuo.

###### c. Farmacocinética.

Respuesta inicial: 2 horas.

Respuesta máxima: 4 a 6 horas.

Duración en dosis única: 6 a 8 horas en dosis múltiple: 24 horas.

Concentración plasmática máxima: 2 a 4 horas.

En caso de daño hepático leve a moderado: 3.5 a 4 horas y en daño renal de 2 a 3 horas.

Después de la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipina se absorbe bien, con niveles sanguíneos máximos entre las 6 y 12 horas posteriores a la administración de la dosis.

El volumen de distribución es de aproximadamente 21 l/kg.

La absorción de amlodipina no se afecta por el consumo de alimentos.

La vida media de eliminación plasmática terminal es alrededor de 35-50 horas y es consistente con una dosificación de una vez al día.

La amlodipina se metaboliza ampliamente por el hígado a metabolitos inactivos, excretándose en la orina el 10 % del compuesto original y 60 % de los metabolitos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## d. Reacciones Adversas.

<b>REACCIONES ADVERSAS DE AMLODIPINO POR APARATOS O SISTEMAS</b>	
<b>APARATOS O SISTEMAS</b>	<b>REACCIONES ADVERSAS</b>
Alteraciones Cardiovasculares	Hipotensión ortostática Cefalea, Mareo, Somnolencia, Ataxia, Insomnio, Depresión, Vértigo
Alteraciones del S.N.C	
Alteraciones Endocrino/Metabólico	Hipercalemia
Alteraciones Gastrointestinales	Diarrea, Dolor abdominal, *Náusea, *Gastroenteritis Dispepsia
Alteraciones del Sistema Urinario	Poliuria, Nefrototoxicidad
Disfunción del Aparato Reproductor	Disfunción sexual ,Disminución de la libido, Impotencia
Alteraciones Hepaticas	Hepatotoxicidad
Alteraciones de la Visión	Conjuntivitis
Alteraciones del Sistema Respiratorio	Tos, Epistaxis, infección del tracto respiratorio superior Rinitis, Faringitis, Síndrome antisintetasa sin miositis, Rash, *Neumonitis
Alteraciones en Piel	Angioedema
Alteraciones de los Eritrocitos	*Anemia
Alteraciones en los Leucocitos	Neutropenia
Alteraciones Musculoesqueléticos	Dolor de espalda y articulaciones, Artritis, Calambres musculares en la pantorrilla, Dolor muscular
Alteraciones generales	Infección viral, Teratogenicidad, Hipotensión Anemia neonatal, Hipercalemia Hipoplasia craneal neonatal, Anuria , Falla renal

\* Reacciones Adversas Notificadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

*e. Interacciones medicamentosas.*

- \*Amilorida
- \*Triamtereno

*f. Contraindicaciones.*

- Hipersensibilidad al valsartan y a otros fármacos antagonistas angiotensores.

*g. Precauciones.*

- Angioedema de cara, lengua o garganta
- Estenosis aórtica o de válvula mitral
- Cirrosis biliar u obstrucción biliar
- Lactancia
- Enfermedad de la arteria coronaria
- Pacientes geriátricos
- Disfunción hepática
- Hipotensión
- Embarazo
- Estenosis de la arteria renal de un solo riñón o bilateral.(18, 19)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## IV.2. DILTIAZEM.

### a. *Indicaciones.*

Agente bloqueador del canal de calcio efectivo en el tratamiento de angina de pecho, espasmo coronario e hipertensión. Puede ser usado para prevenir estenosis en la arteria coronaria en transplantes de corazón.

### b. *Dosis.*

Angina: 30 mg a 60mg 3 veces al día antes de las comidas y antes de ir a la cama.

Hipertensión: de 60 a 120 mg dos veces al día o de 180 a 240 mg una vez al día en cápsulas de liberación sostenida.

Hipertensión pulmonar de 120 a 900 mg diarios

Vía Intra ventricular: 40 mg

Vía Intravenosa en arritmias 0.25 mg/kg con una dosis repetida de 0.35 mg/kg en 15 mín. si es necesario.

Vía Intraarterial protección miocárdica 30 mcg/kg

Dosis pediátrica: V.O para hipertensión en niños 1.5 mg/kg/diarios divididos en cuatro veces al día.

Las dosis de liberación sostenida se permiten de 1 a 2 veces al día en una dosis de 120 a 300 mg.

El uso de 3 tabletas de 30 mg resulta en una concentración plasmica máxima elevada en un 29 % que con una sola tableta de 90 mg. Sin embargo no se recomienda dicha sustitución.

Hipertensión maligna: Cápsulas en dosis de 10 a 20 mg

Hipertensión pulmonar primaria en dosis de 30 a 240 mg por día.

Enfermedad de Raynaud.(20)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Se ha encontrado efectividad en la administración sublingual.

No es recomendable vía rectal de 10 a 20 mg, los efectos ocurren 30 minutos después y duran entre 4 a 7 horas, los niveles plasmáticos máximos ocurren aproximadamente a 1 hora.

Para controlar la hipertensión perioperatoria dosis intranasales empezando 20 mg y 10 mg cada 5 minutos, si es necesario también es efectivo para el tratamiento de crisis hipertensiva.

En casos de emergencia hipertensiva se administra vía parenteral de 0.63 a 1.25 mg por hora o un vial 50 ml o 5 ml de infusión de nifedipina cada 4 a 8 hrs.

La dosis máxima para vía parenteral es de 15 a 30 mg en 24 horas y debe ser repetida por 3 días.

La dosis máxima es de 180 mg por día, no se debe administrar más de 120 mg diarios de Nifedipina de liberación prolongada.(27)

En pacientes con angina no debe exceder de 90 mg diarios.

En caso de cirrosis se prolonga la vida media de eliminación y se incrementa el área bajo la curva concentración-tiempo.

Dosis múltiple

- 1.-Para angina V.O liberación inmediata 8 horas
- 2.-Para angina V.O liberación extendida 24 horas.

### *c. Farmacocinética.*

Respuesta Inicial

Hipertensión vía oral liberación inmediata 30 minutos.

Taquicardia supraventricular 3 minutos

Respuesta máxima

Hipertensión vía oral liberación inmediata de 3 a 4 horas

Hipertensión vía oral liberación extendida de 3 a 6 horas.

Taquicardia supraventricular V.I 7 minutos

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Duración: dosis única taquicardia supraventricular V.I de 1 a 3 h.

Dosis multiple: Taquicardia supraventricular V.I de 0.5 a 10 horas.

Tiempo para la concentración máxima: V.O liberación inmediata de 2 a 4 horas.

V.O liberación extendida de 6 a 11 hrs.

### 1) Absorción.

Biodisponibilidad V.O liberación inmediata de 35 a 40 %

V.O liberación extendida de 35 a 40 %

### 2) Distribución.

Unión a proteínas totales 77 al 93 %

En albumina del 35 al 40 %

Vida media de distribución: 3 horas

Volumen de distribución: 5.3 L/kg.

### 3) Metabolismo.

Hígado principalmente por desacetilación

Metabolitos

Deacetil diltiazem (activo) presente en el plasma en niveles del 10 al 45 %.

N-monometil diltiazem.

### 4) Excreción.

Leche materna, es excretada en niveles similares a los observados en el suero por lo que se sugiere que en un litro de leche halla menos de 1 mg.

Heces fecales: de un 60 a 65 %.

Vida media de eliminación: 3.2 a 6.6 horas.

Excreción renal: 35 % solo del 1 al 3 % se excreta como diltiazem sin cambio.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## d. Reacciones adversas.

REACCIONES ADVERSAS DE DILTIAZEM POR APARATOS O SISTEMAS	
APARATOS O SISTEMAS	REACCIONES ADVERSAS
Alteraciones Cardiovasculares	Enema periférica, Rubor, Taquicardia, Palpitaciones Arritmias, Asistole, Bradicardia, Falla congénita cardiaca, *Edema, Bloqueo cardiaco, Bloqueo sinoatrial Hipotensión, Infarto al miocardio, Vasculitis cutánea
Alteraciones del S.N.C.	Cefaleas, Mareos, Perturbaciones del sueño, Depresión Ansiedad, Temblor, Síntomas parkinsonianos , Astenia Manía, Psicosis
Alteraciones Metabólicas	Ginecomastia, Hiperglicemia , Anormalidades lipídicas
Alteraciones Gastrointestinales	Malestares epigástricos, Anorexia, *Nausea, *Hiperplasia gingival, Desordenes del sabor, Dispepsia, Dismosia
Alteraciones del Sistema Urinario	Poliuria, Incremento en la frecuencia de orina, Nocturia Enuresis, Falla renal, Hígado
Alteraciones de la Visión	Visión anormal, Dolor ocular, Conjuntivitis Diplopía, Edema
Alteraciones del Sistema Respiratorio	Disnea, Fibrosis pulmonar, Falla respiratoria Rubor, *Exantema pustuloso generalizado Eritema multiforme, *Rash
Alteraciones en Piel	Dolor y calambres musculares
Alteraciones Músculoesqueléticos	Lupus eritematoso sistémico
Alteraciones de los Leucocitos	Leucopenia Leucocitopenia Eosinofilia
Alteraciones en Plaquetas y Coagulación	Trombocitopenia Coagulación intravascular disminuida

\* Reacciones Adversas Notificadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

*e. Interacciones medicamentosas.*

- \*Adenosina
- \*Alfuzosin
- \*Amiodarona
- \*Aspirina
- \*Buflomedil
- \*Buspirona.
- \*Carbamazepina
- \*Clorpropamid
- \*Cimetidina
- \*Cisaprida.
- \*Ciclosporina
- \*Diatrizoato:
- \*Digitoxina
- \*Digoxina
- \*Enflurano
- \*Fluxetina
- \*Fluozomina
- \*Fosfofentoina
- \*Glipizida
- \*Imipramina
- \*Litio
- \*Midazolam
- \*Moricizina
- \*Nifedipina
- \*Fenitoina.
- \*Quinidina
- \*Ranitidina
- \*Rifampin
- \*Ritonavir
- \*Saquinovir
- \*Sertralina
- \*Tacrolimus
- \*Tretinuina
- \*Triazolam(29)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

*f. Contraindicaciones.*

- Infarto al miocardio con congestión pulmonar.
- Fibrilación atrial
- Hipertensión a los antagonistas del canal de calcio.
- Hipotensión
- Neonatos.
- Bloqueo atrioventricular segundo y tercer grado.
- Taquicardia ventricular

*g. Precauciones.*

- Bloqueo atrioventricular de primer grado.
- Combinación con terapia con beta-bloqueadores.
- Falla cardiaca congestiva.
- Hipersensibilidad gastrointestinal
- Obstrucción gastrointestinal
- Hipotensión
- Daño hepático
- Deterioro de la función renal
- Taquicardia supraventricular paroxísmal
- Reacciones dermatológicas persistentes.(18)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### IV.3.MINOXIDIL.

#### a. *Indicaciones.*

Vasodilatador periférico potente utilizado como un agente antihipertensivo efectivo usado en pacientes cuya presión convencional sanguínea no se controla con farmacoterapia.(28)

#### b. *Dosis.*

Falla congestiva cardiaca 10 mg

La dosis óptima es de 20 mg dos veces al día.

\*Hipertensión severa:

Dosis inicial de 5 mg una vez al día incrementada de 10, 20 y hasta 40 mg en dosis única o en dosis divididas.(21)

El Minoxidil generalmente se utiliza junto con restricción del uso de sal y diuréticos para prevenir retención de líquidos.

\*Hipertensión maligna:

Dosis orales de 2.5 mg cada 4 horas en combinación con 40 mg de propanolol cada 6 horas.

Dosis máxima recomendada: 100 mg

Dosis pediátrica en niños menores de 12 años es de: 0.2 mg/kg/día en dosis única.

Duración de la terapia puede ser usada por 48 meses sin desarrollo de resistencia.(22)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

*c. Farmacocinética.*

Respuesta inicial: en hipertensión de 30 a 60 minutos

Respuesta máxima: 4 a 8 horas

Duración: dosis única 12 a 18 horas

Duración total prolongada hasta 75 horas

Dosis múltiple terapéutica: no esta bien definida

Tiempo para concentración máxima: 1 hora

*1) Absorción.*

Biodisponibilidad del 90 al 100 %

*2) Distribución.*

Unión a proteínas totales insignificante

Vol. aparente de distribución: 200 litros

*3) Metabolismo.*

Hígado: 90%

Metabolitos

Minoxidil-o-glucuronico con un efecto farmacológico reducido.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### 4) Excreción.

Leche materna, se excreta leche materna con concentraciones en plasma ligeramente más alta que en las concentraciones en leche.

No se ha reportado hipertricosis en el infante después de 2 meses de exposición al minoxidil sin embargo la droga no debe ser administrado por periodos largos durante la lactancia.

Aclaramiento renal: 50 a 75 ml/min.

Excreción renal : 90%, del 10 al 20 % excretados sin cambios y un 43% como metabolito glucuronido.

Heces fecales: 3%.

Vida media de eliminación: 4.2 horas.(2)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## d. Reacciones Adversas.

<b>REACCIONES ADVERSAS DE MINOXIDIL POR APARATOS O SISTEMAS</b>	
<b>APARATOS O SISTEMAS</b>	<b>REACCIONES ADVERSAS</b>
Alteraciones Cardiovasculares	*Angina de pecho *Falla cardiaca Taquicardia, Infarto al miocardio, Efusión pericardial, Pericarditis
Alteraciones Metabólicos	Aumento de peso, Retención de líquidos y sodio Genicomastia, Anormalidades lipidicas
Alteraciones Gastrointestinales	Desordenes del sabor
Alteraciones del Sistema Urinario	Efectos al riñón y genitourinarios Nefrotoxicidad
Disfunción del Aparato Reproductor	Disfunción sexual
Alteraciones Hepáticas	Hepatotoxicidad
Alteraciones de la Visión	Perturbaciones visuales Disminución de la claridad visual
Alteraciones del Sistema Respiratorio	Hipertensión pulmonar
Alteraciones en Piel	Obscurecimiento de la piel, *Rash, *Prurito, Hirsutismo Hipertriosis, Síndrome de Stevens-Johnson
Alteraciones Músculoesqueléticas	Lupus eritomatoso sistémico
Alteraciones de los Leucocitos	Leucopenia
Alteraciones en plaquetas, sangrado y coagulación	Coagulación intravascular disminuida

\* Reacciones Adversas Notificadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



*e. Interacciones medicamentosas*

- \*Captopril
- \*Hipoaldosterismo hiperemico
- \*Hipercalcemia
- \*Acidosis
- \*Clonidina
- \*Ibuprofeno.(29)

*f. Contraindicaciones.*

- Hipersensibilidad al minoxidil.

*g. Precauciones.*

- Angina de pecho
- Enfermedad cerebrovascular
- Falla congénita cardiaca ( sin la adecuada terapia antidiurética)
- Diálisis
- Retención de líquidos
- Daño en la función renal
- Infarto del miocardio
- Efusión pericárdica
- Pericarditis
- Taquicardia(18)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### IV.4. NIFEDIPINA.

##### a. Indicaciones.

Antagonista del canal de calcio es muy usado en el tratamiento de varias condiciones incluyendo angina bazo espástica, angina crónica, migraña enfermedad de Raynaud e hipertensión.

##### b. Dosis.

NOTA: Solo se recomienda en el tratamiento contra hipertensión, crisis hipotensiva, infarto al miocardio y algunas formas de angina inestable.

En pacientes geriátricos hipertensivos o hipertensos ha sido asociado con un incremento de riesgo de mortalidad, comparado con otros beta bloqueadores o bloqueadores del canal calcio.

Para angina bazo espástica o angina crónica estable la dosis inicial en adultos de liberación regular es de 10 mg tres veces al día vía oral.

La dosis máxima recomendada para liberación inmediata es de 60 mg.

Para liberación prolongada se debe empezar con un 30 a 60 mg diarios.

Los pacientes con evidencia de espasmo coronario requiere de dosis más altas o de mayor frecuencia en su administración: de 20 a 30 mg tres veces al día.

La dosis recomendada para liberación sostenida o liberación sostenida bifásica para la angina crónica estable es de 20 mg dos veces al día y si es necesario 40 mg dos veces al día.

La Nifedipina de liberación inmediata aún en dosis reducidas debe ser usado como terapia de segunda línea en el tratamiento de hipertensión esencial y angina de pecho crónica.

La dosis inicial para adulto es de 30 a 60 mg una vez al día, generalmente no se recomiendan dosis de más de 90 mg al día.(18)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

*c. Farmacocinética.*

Respuesta inicial para liberación inmediata 20 min.

Sublingual de 1 a 5 min.

Respuesta máxima sublingual 20 a 30 minutos.

Duración dosis única:

- 1.-Para angina V.O de liberación inmediata 6 horas.
- 2.-Para hipertensión V.O liberación inmediata 4 a 8 horas.
- 3.-Para hipertensión V.O liberación prolongada 24 horas.
- 4.-Para hipertensión angina V.O liberación sostenida 12 horas.
- 5.-Para hipertensión sublingual 4 a 5 horas.
- 6.-Para angina hipertensiva en infusión de 5 a 10 minutos.

Dosis múltiple:

- 1.-Para angina V.O liberación inmediata 8 horas
- 2.-Para angina V.O liberación extendida 24 horas.

Tiempo de concentración máxima de 20 a 45 minutos (V.O liberación inmediata )

V.O liberación extendida 6 horas

Rectal 7 horas.(23)

*1) Absorción.*

Biodisponibilidad

V.O liberación inmediata 56%

V.O liberación extendida 52%

Sublingual: poca

Rectal: buena

Efectos de los alimentos: Tómese con el estomago vacío ya que se reducen las concentraciones sericas máximas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 2) *Distribución.*

Unión a proteínas totales del 90 al 96 %

Placenta extensiva.

Vida media de distribución: 2.5 a 3 horas.

Volumen de distribución: 1.42 a 2.21 L/kg.

### 3) *Metabolismo.*

Hígado: extensivo

Por las enzimas del citocromo P450 3A4

Pared intestinal : No cuantificado

Metabolitos

Análogos de la Nitropiridina

### 4) *Excreción.*

Leche materna

Renal 70 a 80 %

Más del 90 % es un metabolito inactivo.

Heces fecales: del 6 al 15 %

Vida media de eliminación: 2 a 2.5 horas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## d. Reacciones adversas.

REACCIONES ADVERSAS DE NIFEDIPINO POR APARATOS O SISTEMAS	
APARATOS O SISTEMAS	REACCIONES ADVERSAS
Alteraciones Cardiovasculares	Isquemia periférica, Empeoramiento del dolor de angina Edema periférico, Sincope, Falla cardiaca congestiva Hipotensión maligna, Enfermedad vascular periférica Isquemia cerebral, Derrame cerebral espinal con hemorragia subaracnoidea, Psicosis, Efectos endocrinos y metabólicos, Ginecomastia, Hipercalemia Hiperglicemia, Hipocalemia, Anormalidades lipídicas
Alteraciones Gastrointestinales	Diarrea, Constipación, Calambres abdominales Flatulencia, Hiperplasia gingival, Anorexia, Náusea Constipación, Oclusión intestinal o parálisis intestinal Dolor abdominal, *Pérdida de peso, *Vómito, Parotiditis, Dispepsia, Disosmia, Enuresis nocturna, Nefritis intestinal
Alteraciones del Sistema Urinario	Poliuria, Aumento de la frecuencia de orina Enuresis nocturna, Insuficiencia renal Necrosis tubular, Pielonefritis, Uropatía obstructiva, Glomérulonefritis urinaria benigna Anuria, Oliguria, Hepatitis alérgica Hipertensión portal
Desordenes del Aparato Reproductor	Disfunción sexual femenina y masculina, Desordenes menstruales
Alteraciones de la Visión	Visión anormal, Dolor ocular-conjuntivitis, Diplopía, Sequedad de ojos, Edema periorbital
Alteraciones del Sistema Respiratorios	Disnea, Tos, *Edema pulmonar Fibrosis pulmonar, Falla respiratoria, Bronco espasmo
Alteraciones en Piel	Eritromelalgia, Rubor, Síndrome de Steven's Jonhson Eritema múltiple, Dermatitis exfoliativa, Necrolisis epidérmica, *Rash, Púrpura no trombocitopenica Fototoxicidad, Telangectasia, Reacciones parecidas a las Erisipelas, Enrojecimiento y ardor en las piernas
Alteraciones Musculoesqueléticos	Dolor muscular Calambres en una amplia variedad de lugares como: Brazos, Rodillas, Pie
Alteraciones en Plaquetas	Trombocitosis, Trombocitopenia
Alteraciones de los Leucocitos	Eosinofilia, Leucopenia, Agranulocitosis, Purpura

\* Reacciones Adversas Notificadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

*e. Interacciones medicamentosas.*

*Aminodarona	*Magnesio
*Buflomedil	*Metformina
*Cimetidina	*Mibefravil
*Ciclosporina	*Nafcilina
*Delavirdine	*Omeprazol
*Digoxin	*Fenitoida
*Diltiazem.	*Quinidina
*Fluconazol	*Rifampicina
*Dihidropiridina.	*Ritonavir
*Fosfenitoina	*Saquinavir
*Itiaconazol	*Tacrolimus
*Ketoconazol	*Teofilina(29)

*f. contraindicaciones.*

Estenosis aortica

Hipersensibilidad a otros antagonistas del canal de calcio

Angina de pecho inestable

Infarto al miocardio

*g. Precauciones.*

Angina

Insuficiencia renal crónica

Falla cardiaca congestiva

Obstrucción gastrointestinal

Problemas hepáticos

Edema periférico

Reacciones dermatológicas persistentes

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### IV.5. VALSARTAN.

##### *a. Indicaciones.*

Receptor antagonista angiotensor del tipo II no péptido, puede ser usado solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos en el tratamiento de la hipertensión.

##### *b. Dosis.*

Vía oral: una dosis inicial para el tratamiento de la hipertensión es de 80 mg una vez al día, la máxima respuesta de la presión sanguínea se observa cuatro semanas después del inicio de la terapia, la dosis puede ser incrementada de 160 a 320 mg diarios si es necesario.

Valsartan puede ser administrado en combinación con otros antihipertensivos tales como los diuréticos (por ejemplo hidroclorotiacina) para producir una respuesta incrementada, la adición de un diurético resulta en un mayor efecto antihipertensivo que incluso el obtenido doblando la dosis.

En pacientes con falla renal con un aclaramiento de creatinina mayor de 10 ml por minuto no es necesario ajustar la dosis, sin embargo en pacientes con un aclaramiento entre 20 y 30 ml por minuto se debe usar una dosis inicial de 40 mg aumentando a 80 mg después de 4 semanas, la dosis no debe de exceder de 80 mg por día en pacientes con insuficiencia hepática moderada.  
No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes geriátricos.(18)

##### *c. Farmacocinética.*

Respuesta inicial vía oral de: 2 horas.

Respuesta máxima vía oral: 4 a 6 horas.

Duración dosis única: 6 a 8 horas.

Dosis múltiple: 24 horas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Tiempo para la concentración máxima de: 2 a 4 horas.

Leve a moderado daño hepático de 3.5 a 4 horas.

Leve a moderado daño renal de 2 a 3 horas.

Área bajo la curva 9.39 mg/ml/hora.

Vía oral: 7.9 a 21.2 mg/ml/hora.

Área bajo la curva leve a moderado daño hepático 45 mg/ml/hora

Leve a moderada falla renal de 6 a 14 mg/ml/hora.

### 1) Absorción.

La biodisponibilidad vía oral liberación inmediata 23% y solución oral 39%.

Los efectos de los alimentos son clínicamente insignificantes.

### 2) Distribución.

La unión a proteínas totales del 94 al 95 % principalmente en albúmina.

Vida media de distribución: 1 hora.

### 3) Metabolismo.

Mínimo en el hígado, no es profármaco por lo cual no requiere una conversión a una entidad activa.

Metabolitos:

Valeryl-4-hidrovalsartan (inactivo) identificado en orina y en heces.

### 4) Excreción.

Aclaración renal 0.62 litros/hora.

Aclaramiento total 2.2 litros/hora.

Vida media de eliminación de 6 a 9 horas

De la dosis de valsartán absorbido, 70% es eliminado en las heces y 30% en la orina, principalmente sin cambio. (24)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## d. Reacciones adversas.

REACCIONES ADVERSAS DE VALSARTAN POR APARATOS O SISTEMAS	
APARATOS O SISTEMAS	REACCIONES ADVERSAS
Alteraciones Cardiovasculares	Taquicardia
Alteraciones del S.N.C	Cefalea, *Mareo y somnolencia, Ataxia, Insomnio Depresión, Vértigo
Alteraciones Metabólicas	Hipercalemia
Alteraciones Gastrointestinales	Dolor abdominal, Gastroenteritis, Dispepsia
Alteraciones del Sistema Urinario	Poliuria, Nefrotoxicidad, Disfunción sexual Disminución de la libido, Impotencia
Alteraciones de la Visión	Conjuntivitis
Alteraciones del Sistema Respiratorio	Epistaxis, Infección del tracto respiratorio superior Rinitis, Sinusitis, Faringitis, Síndrome anticitetasa sin miositis, Artralgia de las muñecas, Neumonitis
Alteraciones en Piel	Angioedema, *Prurito
Alteraciones Músculoesqueléticas	Dolor de espalda y las articulaciones, Artritis, Astenia Calambres musculares y en la pantorrilla, Dolor muscular
Alteraciones generales	Infección viral, Teratogenicidad, Hipotensión, Anemia neonatal, Hipercalemia, Hipoplacia craneal neonatal Anuria, Falla renal ocurridos en fetos y neonatos
Alteraciones en los Eritrocitos	Anemia
Alteraciones en Leucocitos	Neutropenia

\* Reacciones Adversas Notificadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

*e. Interacciones medicamentosas.*

\*Amilorida

\*Triamtereno(29)

*f. Contraindicaciones.*

-Hipersensibilidad al Valsartan u otros fármacos antagonistas  
angiotensores.

*g. Precauciones.*

- Angioedema de cara, lengua o garganta
- Estenosis aórtica o de válvula mitral
- Cirrosis biliar u obstrucción biliar
- Lactancia
- Enfermedad de la arteria coronaria
- Pacientes geriátricos
- Disfunción hepática
- Cardiomiopatía hipertónica
- Hipotensión
- Embarazo
- Estenosis de la arteria renal de un solo riñón o bilateral.(18)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## V. ANALISIS DE RESULTADOS

Los fármacos en el estudio tienen los siguientes mecanismos de acción:

Mecanismo de acción: Fármacos **A, B, D y E.**

Las drogas bloqueadoras de los canales de calcio (BCC) constituyen un grupo hidrogéneo de agentes, cuyo efecto farmacológico principal es impedir o retardar la entrada de calcio en las células a través de los canales de calcio especializados. Otros nombres usados para esta clase de drogas bloqueadoras de la entrada de calcio, antagonistas de calcio y bloqueadores de los canales de calcio lentos ya que la entrada de calcio en las células es más lenta que la entrada de sodio después de la eliminación.

Las drogas BCC han sido aprobadas para el tratamiento oral de la angina de pecho variante (vasoespástica) y de la estable crónica. Son útiles para tratar estas enfermedades por tres razones. Dilatan directamente las arterias coronarias y aumentan el flujo sanguíneo miocárdico, disminuyen la demanda miocárdica de oxígeno por dilatación arterial periférica, que reduce la poscarga, y ejerce acciones.(3)

Mecanismo de acción: **Fármaco C**

Vasodilatador directo actúan por varios mecanismos, como la inhibición de la fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos mimetismo de la adenosina, deterioro de la efluencia de calcio y sodio al músculo liso vascular, apertura de los canales de potasio. Liberación de óxido nítrico (NO), estimulación de la guanilato ciclasa y otros mecanismos desconocidos".

Dilata las arteriolas apertura de los canales de potasio, lo que produce hiperpolarización y relajación del músculo liso. Esto disminuye la resistencia vascular periférica total y, disminuye en consecuencia, la presión sanguínea. Empleado para tratar todos los tipos de hipertensión aunque la mayor parte de la experiencia se basa en el tratamiento de la hipertensión esencial de moderada a grave.(23)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

		GPO. ETAREO		RELACIÓN DE CAUSALIDAD		
FARMACO	REACCIÓN	SEXO	EDAD	PROBABILIDAD	GRAVEDAD	No. DE NOTIFICACIONES
E	Gastroenteritis Infecciosa Anemia hemolítica auto inmune	F	52	Definida	Moderada	1
C	Mareos	M	23	Definida	Leve	1
C	Arritmias	M	66	Definida	Moderada	1
C	Irritación Pápulas que progresan a vesículas Prurito generalizado	M	36	Definida	Leve	1
E	Isquemia transitoria	F	72	Definida	Leve	1
E	Angina inestable Falla cardíaca congestiva	F	67	Definida	Leve	1

Tabla 1. Distribución de las Notificaciones de RAM de los Antihipertensivos E y C, de acuerdo a su Reacción Adversa, Gpo. etareo, Relación de Causalidad y Gravedad durante 1998.

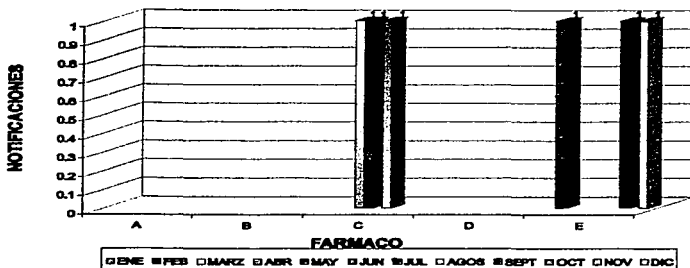
Como se observa en la tabla, durante el año de 1998, el número de Notificaciones generadas por Reacciones Adversas de Medicamentos Antihipertensivos nos indica fueron en los fármacos E y C en ambos sexos en una edad promedio de 52 años, valoradas como Definida y Leve.

FUENTE: CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

FÁRMACO	ENE	FEB	MARZ	ABR	MAY	JUN	JUL	AGOS	SEPT	OCT	NOV	DIC
A												
B												
C				1	1		1					
D												
E		1							1		1	

### NOTIFICACIONES GENERADAS DURANTE 1998



La grafica nos indica el número de notificaciones generadas durante 1998, de las cuales el fármaco C presento 3 durante Abril, Mayo y Julio, y el Fármaco E presento 3 en los meses de Febrero ,Septiembre y Noviembre. En total el número de notificaciones durante este año fue de 6.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

GPO. ETAREO				RELACION DE CAUSALIDAD		
FARMACO	REACCION	SEXO	EDAD	PROBABILIDAD	GRAVEDAD	NO. DE NOTIFICACIONES
B	Cuadro de síncope	M	84	Cierta	Grave	1
E	Angina inestable Edema pulmonar agudo	F	67	Cierta	Grave	1
B	Cuadro de síncope	M	84	Cierta	Grave	1
C	Falta de eficacia	F	34	Cierta	Leve	1
D	Palpitaciones Bochornos Resequedad de boca, Taquipnea	F	63	Cierta	Moderada	1
A	Nauseas Osfenozos alteración Erupción cutánea	F	59	Cierta	Moderada	1
A	Exantema Edema laríngeo	F	50	Cierta	Moderada	1
E	Fibrilación ocular	M	55	Cierta	Leve	1
E	Empeoramiento de enfermedad	F	67	Probable	Grave	1
A	Empeoramiento de angina pectoris	F	67	Probable	Grave	1
E	Angina inestable	M	66	Cierta	Grave	1
A	hiperplasia prostática	M	72	Probable	Moderada	1
E	Diseña, Tos, Vómito Neumonía, Depleción de volumen	F	64	Cierta	Moderada	1

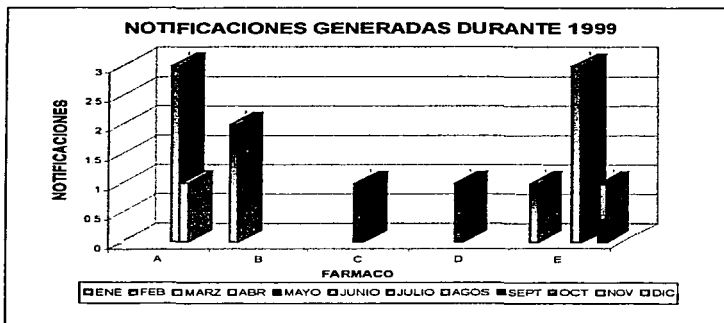
Tabla 2. Distribución de las Notificaciones de RAM de los Antihipertensivos A, B, C, D Y E . de acuerdo a su Reacción Adversa, Grupo etareo, Relación de Causalidad y Gravedad durante 1999.

Como se observa en al tabla el número de Reacciones Adversas de Medicamentos antihipertensivos durante el año de 1999 indica un notable incremento principalmente en el fármaco E el cual se presenta en una edad promedio de 64 años y en personas de sexo femenino y una relación de causalidad Cierta y Grave.

FUENTE: CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

FARMACO	ENE	FEB	MARZ	ABR	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOS	SEPT	OCT	NOV	DIC
A							3	1				
B		2										
C					1							
D					1							
E		1					3			1		



La grafica nos indica el número de notificaciones generadas durante 1999, de las cuales el fármaco A presento 4 durante Julio y Agosto, el Fármaco B presento 2 durante Febrero, Fármaco C presento 1 en el mes de Mayo al Igual que el fármaco D, y el fármaco E presento 5 durante los meses de Febrero, Julio y Octubre. En total el número de notificaciones durante este año fue de 13.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

		GPO.ETARÉO		RELACIÓN DE CAUSALIDAD		
FARMACO	REACCIÓN	SEXO	EDAD	PROBABILIDAD	GRAVEDAD	NO. DE NOTIFICACIONES
A	Dolor de miembros inferiores, Epistaxis Dolor de cabeza	F	69	Probable	Leve	1
E	Infarto agudo al miocardio	M	72	Probable	Leve	1
E	Crisis hipertensiva	F	68	Probable	Moderada	1
E	Crisis hipertensiva Enfermedad empeorada	F	68	Probable	Moderada	1
C	Hipertricosis Edema	F	43	Posible	Moderada	1
C	Hipertricosis Edema	F	43	Posible	Moderada	1
C	Decremento de la función renal	M	66	Posible	Moderada	1
D	Parestesia Nausea Mareos	F	63	Probable	Leve	1

Tabla 3. Distribución de las Notificaciones de RAM de los Antihipertensivos A, C, D y E de acuerdo a su Reacción Adversa, Gpo. etareo, Relación de Causalidad y Gravedad durante el año 2000.

Como se observa en la tabla las notificaciones generadas durante el 2000, prevalecen en los fármacos C Y E presentándose en ambos sexos, en una edad promedio de 61 años clasificadas como posible y moderada.

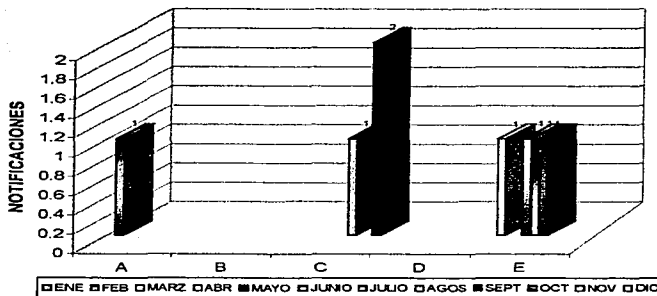
FUENTE: CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



FARMACO	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
A		1										
B												
C						1			2			
D												1
E			1	1	1							

### NOTIFICACIONES GENERADAS DURANTE EL 2000

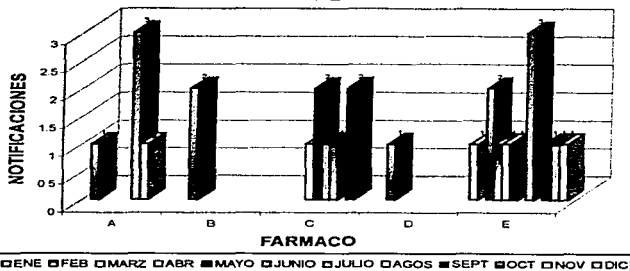


La grafica nos indica el número de Notificaciones generadas durante 2000, de las cuales el **A** presento **1** en el mes de Febrero, el fármaco **C** presento **3** durante los meses de Junio y Septiembre, el fármaco **D** presento **1** en el mes de Diciembre y en el fármaco **E** se presentaron **3** en Marzo, Abril y Mayo. En total el número de notificaciones durante este año fue de **8**.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

FÁRMACO	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
A		1					3	1				
B		2										
C				1	2	1	1		2			
D		1										1
E		2	1	1	1		3		1	1	1	

**RESUMEN DE NOTIFICACIONES GENERADAS  
PERIODO  
1998-2000**



La grafica nos indica el número de Notificaciones de Reacciones Adversas de medicamentos antihipertensivos generadas durante el periodo de 1998 al 2000, observando que el fármaco A presentó 5 Notificaciones, el fármaco B, 2, el fármaco C 7 durante los meses de Abril, Mayo, Junio, Julio y Septiembre, el fármaco D presentó 2 durante los meses de Febrero y Diciembre y finalmente en el fármaco E se notificaron 11 en los meses de Febrero, Marzo, Abril, Mayo, Julio, Octubre y Noviembre. Con un total de 27 Reacciones Adversas en Medicamentos antihipertensivos.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## CONCLUSIONES

1. De acuerdo a los resultados obtenidos de las Reacciones Adversas notificadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia podemos concluir que el mayor número de notificaciones generadas durante los años de 1998 al 2000 fueron en el fármaco E lo que nos permite determinar que es el antihipertensivo que presenta un riesgo mayor en personas a las que se les a indicado en su tratamiento.
2. Una de las características que se evalúan en epidemiología son el sexo y la edad, en los resultados del estudio se puede apreciar que las Notificaciones de Reacciones Adversas generadas en medicamentos antihipertensivos se presentaron en su mayoría en mujeres, entre una edad promedio de 65 años, por lo que se puede concluir que las mujeres a las que se les administra el fármaco E son más propensas a presentar Reacciones Adversas.
3. Son muchas las Reacciones Adversas que no se notifican y son varios los factores que influyen sobre la comunicación, uno de ellos es desgraciadamente, el hecho de que muchos médicos nunca se deciden a comunicar supuestas Reacciones Adversas o el no enviar informes porque piensan que se trato de efectos ya conocidos. Esta actitud puede indicar una falta de previsión, pues puede infravalorar inicialmente el alcance de un problema y gracias al envío posterior de informes se podría identificar la reacción, por ello la importancia de la comunicación espontánea ya que a través de ella se pueden identificar ciertas reacciones nuevas y generar hipótesis que pueden confirmarse mediante otros métodos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

3. La infranotificación es una de las causas por las que no es posible detectar e Identificar Reacciones Adversas comunes, que quizá confirmen sospechas que surgen durante los ensayos clínicos con el fármaco, e identificar Reacciones poco frecuentes que no se hayan podido detectar en estudios anteriores a la comercialización del fármaco, ya que solo se informa una pequeña parte de las reacciones.
  
5. Una de las grandes ventajas que nos proporcionan los estudios epidemiológicos son proporcionarnos datos que puedan ser combinados y contrastados con información de otras disciplinas para un mejor conocimiento, por ello la importancia de proponer un estudio farmacoepidemiológico que nos permita identificar y analizar lo más rápido posible RA en medicamentos antihipertensivos, lo que nos permitirá garantizar su eficacia-seguridad.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RECOMENDACIONES

Las siguientes recomendaciones están dirigidas a:

- ❖ Profesionales sanitarios.
  - ❖ Pacientes.
  - ❖ Industria farmacéutica.
  - ❖ Autoridades sanitarias.
- 
- ❖ Los profesionales sanitarios, las enfermeras del hospital, como las oficinas de farmacia deben alertar en cuanto a posibles Reacciones Adversas, tomando nota de los tratamientos concomitantes que se pudieran haber prescrito para tratar una reacción o mediante la observación específica de los pacientes en cuanto a reacciones adversas y notificar estas ya que la infranotificación es una de los principales obstáculos para la farmacovigilancia.
  - ❖ Una de las recomendaciones de gran importancia sobre el uso de medicamentos es el hecho de mantener comunicado al paciente sobre las indicaciones necesarias que hay que tomar en cuenta como son dosis, tiempo, frecuencia de la dosis y vía de administración, así como especificar horas exactas del día esto con el propósito de el uso racional de los mismos.
  - ❖ Una creciente cantidad de problemas relacionados con los medicamentos se debe a interacciones entre ellos, es decir por la administración previa o concomitante de otras drogas (interacciones entre drogas, sustancia nutritivas y enfermedades) por ello la importancia de que el medico informe al paciente sobre los problemas y advertencias que pueden ocasionar las interacciones de las drogas.
  - ❖ Una de la quejas habituales del paciente es el no recibir información suficiente sobre los efectos secundarios de los medicamentos que les prescriben, por ello se recomienda que las compañías farmacéuticas proporcionen folletos de información para el paciente que se dispensan junto con el medicamento, son similares a la

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

información básica del producto, se redactan en un lenguaje no médico, y en la actualidad, no constituyen un requisito legal. En el se mencionan los efectos secundarios más comunes (que deben describirse en términos que el paciente los entienda) se proporcionan detalles sobre las medidas que se deben tomar en caso de sufrir alguno de ellos y se recomienda solicitar más información al médico o farmacéutico.

- ❖ Animar al paciente a comunicar cualquier reacción no habitual a su médico o farmacéutico, ya que tenemos que reconocer que las reacciones adversas nuevas pueden pasar inadvertidas.
- ❖ La Industria Farmacéutica desempeña dos papeles importantes en farmacovigilancia:
  - Debe fomentar la recopilación e investigación de información sobre reacciones adversas para poder informar sobre la seguridad de sus fármacos.
  - Debe de cumplir su obligación con las autoridades sanitarias comunicando urgente y/o periódicamente todos los EA de acuerdo con la normativa vigente en el país en el que se esté investigando o se éste comercializando el fármaco.
- ❖ Las notificaciones por parte de la Industria Farmacéutica deben tener carácter obligatorio se tiene por ejemplo y por mencionar en España en el artículo 57 de la Ley del Medicamento dice "los fabricantes y titulares de autorizaciones sanitarias de medicamentos están también obligados a declarar a la Administración del Estado y a las Comunidades Autónomas que ostentan competencias de ejecución en materia de productos farmacéuticos los efectos inesperados o tóxicos de los que tengan conocimientos que fabrican o comercializan".
- ❖ Las autoridades sanitarias deben revisar todos los datos relativos a EA con el fin de detectar posibles problemas de seguridad, la mayor preocupación de las autoridades sanitarias debe ser la salud pública.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**ANEXOS IA****A. INSTRUMENTO STD. PARA SELECCIÓN Y ESTUDIO DEL FÁRMACO.**

<i>FÁRMACO</i>	<i>SEXO</i>	<i>EDAD</i>	<i>EVEN TO</i>	<i>FECHA</i>	<i>GRAVEDAD</i>	<i>PROBABILIDAD</i>

**B. INSTRUMENTO STD. PARA VALORACIÓN DEL FÁRMACO.**

<i>FÁRMACO</i>	<i>MECANISMO</i>	<i>FRECUENCIA (%)</i>

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**ANEXO IB**  
**RECOLECCION DE DATOS**

**I. DATOS DEL PACIENTE**

Iniciales:

Fecha de nacimiento:

Sexo:

Servicio Médico:

Peso:

Estatura:

Edad:

**II. DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCION ADVERSA**

Inicio:

Término:

Descripción:

**III. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO EN ESTUDIO**

Nombre Genérico	Denominación Distintiva	Laboratorio Productor
Numero de Lote	Fecha de Caducidad	Dosis
Vía de Administración	Motivo de Prescripción	
Fecha de Administración		
Inicio:		Término:
DÍA: MES: AÑO:	DÍA: MES: AÑO:	
¿Se retiró el medicamento en estudio?		
SI NO		
¿Desapareció la reacción al suspender el medicamento?		
SI NO		
¿Se disminuyó la dosis?		
SI ¿A cuanto?		
NO		
¿Se cambio la farmacoterapia?		
SI ¿A cual?		
NO		
¿Reapareció la reacción al readministrar el medicamento?		
SI NO No se sabe		
Si no se retiró el medicamento		¿Persistió la reacción?
SI NO		No se sabe

**IV. FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE**SI  
NO

¿Cuál o cuales?

Periodo

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



**ANEXO II**

**FORMATO OFICIAL PARA NOTIFICACIÓN DE REACCIONES  
ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



**SECRETARIA DE SALUD  
SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO  
DIRECCION GENERAL DE INSUMOS PARA LA SALUD.**

ANTES DE LLENAR ESTE FORMULARIO, LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO AL REVERSO O ADJUNTO.

**SSA-03-021 INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS**

LLENESE EN LINGUA DE MUJER LEGIBLE O A MAQUINA

PARA USO EXCLUSIVO DE LA SSA

No DE NOTIFICACION (de acuerdo a origen)	No DE NOTIFICACION (general)	No DE NOTIFICACION (laboratorio)	FECHA
--	------------------------------	----------------------------------	-------

**1.- DATOS DEL PACIENTE**

Iniciales del paciente			Fecha de nacimiento			Edad		Sexo		Estatura (cm)			Peso (kg)		
			Año	Mes	Día	Años	Meses	<input type="checkbox"/> F.	<input type="checkbox"/> M.						

**2.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCION ADVERSA**

Inicio de la reaccion			Descripcion de(los) evento(s) adverso(s) (incluyendo los datos de exploración y de laboratorio)						Consecuencia del Evento	
Día	Mes	Año							<input type="checkbox"/> Recuperado sin secuela <input type="checkbox"/> Recuperado con secuela <input type="checkbox"/> No recuperado <input type="checkbox"/> Muerte - debido a la reaccion adversa <input type="checkbox"/> Muerte - el fármaco pudo haber contribuido <input type="checkbox"/> Muerte - no relacionada al medicamento <input type="checkbox"/> No se sabe	

**3.- INFORMACION DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO**

Nombre Genérico	Denominación Comercial		Laboratorio Productor	
Número de Lote	Fecha de Caducidad		Dosis	
Vía de Administración	Fecha(s) de la Administración			Motivo de Prescripción
	Inicio	Termino		
	DIA MES AÑO	DIA	MES AÑO	
¿Se retiró el medicamento sospechoso?			¿Se cambió la Farmacoterapia?	
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No			<input type="checkbox"/> SI ¿A cual?	
¿Desapareció la reacción al suspender el medicamento?			<input type="checkbox"/> No	
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe			¿Reapareció la reacción al readministrar el medicamento?	
¿Se disminuyó la dosis?			<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe	
<input type="checkbox"/> SI ¿A Cuánto?			¿Persistió la reacción?	
<input type="checkbox"/> No			<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe	

**4.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE**

MEDICAMENTO	DOSIS	VIAS DE ADMINISTRACION	FECHAS						MOTIVO DE PRESCRIPCION	
			INICIO			TERMINO				
			DIA	MES	AÑO	DIA	MES	AÑO		

PARA CUALQUIER ACLARACION, DUDA O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE FORMULARIO, SERVASE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCION TELEFONICA A LA CIUDADANIA (SACTEL) A LOS TELEFONOS 5-44-2001 TRU EL D.F. Y AREA METROPOLITANA DEL INTERIOR DE LA REPUBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01-800-001-4400 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADA AL 1-888-337-3372 O AL TELEFONO 5-351-7090 DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO EN LA CIUDAD DE MEXICO DISTRITO FEDERAL.



EL FORMATO SE PRESENTA EN ORIGINAL, EN CASO QUE EL INTERESADO REQUIERA COPIA, DEBERA ADECUARLA PARA EL ACUSE CORRESPONDIENTE

35A-03 0

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**5.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA****DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA:** Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos de laboratorio**6.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACION****UNICAMENTE PARA INFORMES DEL LABORATORIO PRODUCTOR**

Nombre y dirección del laboratorio productor

**TELEFONO**

Fecha de recepción en el laboratorio

Día \_\_\_\_\_ Mes \_\_\_\_\_ Año \_\_\_\_\_

¿Informado en el periodo establecido?

 SI  NoOrigen y tipo del informe  
 Inicial  Seguimiento  
 Profesional de la salud  Hospital Estudio  Paciente  Literaria  
 Asistencia extrahospitalaria**NOTIFICADOR INICIAL**

Nombre y dirección del Profesional

**TELEFONO**

¿ Informo esta reacción al laboratorio productor?

 SI  NoTipo de informe  Inicial  SeguimientoOrigen  Hospital  Asistencia extrahospitalaria**NOTA: EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSO LA REACCIÓN ADVERSA****INSTRUCTIVO DE LLENADO**

SSA-03-021

**INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS****(LA INFORMACION QUE USI ED PROPORCIONE ES ESTRICTAMENTE CONFIDENCIAL)  
ESTE INFORME DEBE SER ENVIADO A SUBDIRECCIÓN DE FARMACOPÉA, FARMACOVIGILANCIA Y NORMAS:  
CAJUSS NÚMERO 4, 70 PMO COL. CASA BLANCA, MÉXICO D.F. CP 11590, TEL Y FAX 203-43-78. E-mail: cpium@impulsa.com.mx****1.- INFORMACION DEL PACIENTE Y DEL EVENTO ADVERSO**

- a? **INICIALES DEL PACIENTE** Indicar las iniciales correspondientes al nombre del paciente.
- b? **FECHA DE NACIMIENTO** Indicar año, mes y día en que nació el paciente.
- c? **EDAD.** En años. Si los afectados son niños menores de dos años, debe especificar en meses. Cuando se trata de malformaciones congénitas informar la edad y sexo del bebé en el momento de la detección y agregar la edad de la madre.
- d? **SEXO** Marcar con una cruz en la S si es masculino y en la M si es femenino.
- e? **ESTATURA** Indicar la estatura del paciente en cm.
- f? **PESO** Indicar el peso del paciente en kg.

b? motivo de la prescripción  
**CONSIDERACIONES DEL EVENTO.** Señalar si desapareció la reacción al suspender la medicación y/o reapareció la reacción al reanudar el medicamento y el tratamiento de la reacción adversa.

**2.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA:**

- a? **INICIO DE LA REACCIÓN** Señalar el día, mes y año en que ocurrió el evento.
- b? **DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN, RESULTADOS DE LABORATORIO Y EXPLORACIÓN** Indicar el diagnóstico clínico de certeza y/o presuntivo que motivó la medicación y posteriormente los signos y síntomas de la reacción adversa. Si se detecta un efecto terapéutico no conocido hasta la fecha, puede indicarse en este espacio. En caso de historial de malformaciones congénitas, precise el momento del embarazo en que ocurrió el impacto. Si se detecta falta de respuesta terapéutica a un medicamento, debe comunicarse como una reacción adversa.
- c? **CONSECUENCIAS DEL EVENTO** Marcar con una cruz el resultado obtenido después de sucedió la reacción y cuál fue el resultado final.
- 3.- **INFORMACION DE LOS MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS**  
a? Señalar en primer término el fármaco sospechoso, su nombre genérico y denominación comercial, número de lote, laboratorio productor y fecha de caducidad. Indicar la dosis diaria (en pediatría indicar la dosis por kg de peso). Señale la vía de administración, así como fecha de inicio de la farmacoterapia y fecha de finalización de la misma. Indicar el

4.- **FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:**  
a? Indicar los medicamentos concomitantes incluyendo los de automedicación así como la fecha de administración. Excluyendo los medicamentos usados para tratar la reacción adversa.

5.- **DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA**  
a? Describir datos de importancia de la historia clínica como son diagnósticos, alergias, embarazo.

**6.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACION.**

- a? Para laboratores productores:  
Indicar los datos del laboratorio productor. Estos datos son requeridos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando el laboratorio notifique directamente y deberá ser en un periodo no mayor de 15 días después de la recepción de la notificación. Indicar datos del profesional notificador, función y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.
- b? Notificador Inicial:  
Indicar datos del profesional notificador de la salud, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario. **NOTA:** Tiempo de envío: Evento serio de Estudio clínico a más tardar dos días hábiles posteriores a la notificación. Evento no serio de Estudio clínico, al final del estudio. Informe espontáneo serio, a más tardar cinco días hábiles posteriores a la notificación. Informe espontáneo evento no serio a más tardar 15 días hábiles posteriores a la notificación.

**CONSIDERACIONES GENERALES**

- ESTE FORMATO ES DE LIBRE REPRODUCCIÓN EN HOJA BLANCA TAMAÑO CARTA Y EN PÁPEL BOND.
- ÚLTIMA FECHA DE AUTORIZACIÓN DEL FORMATO POR PARTE DE LA SUBSECRETARÍA DE REGULACIÓN Y FOMENTO SANITARIO: 08-IV-1999
- ÚLTIMA FECHA DE AUTORIZACIÓN DEL FORMATO POR PARTE DE LA UNIDAD DE DESREGULACIÓN ECONOMICA: 08-IV-1999
- ESTE TRÁMITE NO REQUIERE DE DOCUMENTOS ANEXOS.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

### ANEXO III

#### CLASIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS DE ACUERDO A LA SERIEDAD.

##### 1. Evento adverso serio (Grave):

Un evento adverso grave incluye toda aquella experiencia que se presente y que tenga cualquiera de las siguientes características: sea mortal o que ponga en peligro la vida, que incapacite en forma permanente y que requiera hospitalizar al paciente, o prolongue su estancia hospitalaria, que cause anomalía congénita o manifestaciones de sobredosis.

Un evento adverso que pone en peligro la vida es aquella experiencia asociada con el fármaco en estudio que pone al paciente en riesgo inminente de muerte a partir de la aparición de dicha reacción, es decir, esto no incluye una reacción que, de haberse presentado en forma más severa, pudiera haber causado la muerte.

Se define como hospitalización inicial a cualquier hospitalización (aún cuando ésta sea menor de 24 horas).

Si el paciente es hospitalizado a causa de un evento adverso serio desconocido éste deberá ser considerado como evento adverso serio.

Se define como prolongación de la hospitalización a cualquier ampliación de los días de estancia del paciente mas allá del tiempo esperado / requerido en relación con la causa original que ameritó la admisión inicial, determinada por el médico tratante. La prolongación de la hospitalización en ausencia de un evento adverso clínico que requiera tratamiento de urgencia (es decir, que no esté relacionado con el desencadenamiento de un nuevo evento adverso o el agravamiento de un padecimiento preexistente), podrá cumplir con los criterios de "seriedad", pero no se considera un evento adverso.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**2. Evento adverso no serio (No grave):**

Aquellos que no cumplen ninguna condición de las que se mencionaron anteriormente, cualquiera de estos eventos pueden ser:

a. **Eventos adversos esperados:** aquellos que están reportados en la información para prescribir.(26,27)

b. **Eventos adversos inesperados:** aquellos que no están reportados en la información para prescribir.(26,27)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ANEXO IV

### CATEGORÍAS DE CAUSALIDAD DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

#### A. Una reacción adversa es cierta si:

El evento clínico, que puede incluir una prueba de laboratorio anormal, que ocurre en un tiempo razonable desde la administración del medicamento y que no puede explicarse por una patología concomitante u otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente. Si es necesario el evento debe ser farmacológicamente definitivo al utilizar un procedimiento de reexposición adecuado.

#### B. Una reacción adversa es probable si:

El evento clínico, que puede incluir una prueba de laboratorio anormal, que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la administración del medicamento, no puede ser atribuido a una patología concomitante u otro medicamento, sigue una respuesta clínica razonable a la suspensión del fármaco. No se requiere la reexposición para cumplir con esta definición.

#### C. Una reacción adversa es posible si:

El evento clínico, que puede incluir una prueba de laboratorio anormal, que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la administración del medicamento, el cual puede explicarse por enfermedades concomitantes u otros medicamentos. Después de suspenderlo la información es poco clara o no está disponible.

#### D. Una reacción adversa es dudosa si:

El evento clínico, que puede incluir una prueba de laboratorio anormal, que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la administración del medicamento que hace

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

la relación causal improbable (pero no imposible), y para el cual existen explicaciones aceptables por otros medicamentos o patologías básicas.

5. Una reacción adversa es condicional si:

El evento clínico, que puede incluir una prueba de laboratorio anormal, reportado como una reacción adversa, pero que son esenciales más datos para una evaluación adecuada o los datos adicionales están siendo examinados.

6. Una reacción adversa es inclasificable si:

El informe sugiere que se trata de una reacción adversa, pero no puede valorarse debido a que la información es insuficiente o contradictoria y no puede verificarse o complementarse.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## ANEXO V

### CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS SEGÚN GRAVEDAD

#### 1.Reacción adversa letal:

Cuando la reacción contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

#### 2.Reacción adversa grave:

Cuando la reacción amenaza directamente la vida del paciente. Requiere la administración del medicamento causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para la reacción adversa.

#### 3.Reacción adversa moderada:

Si la relación provoca hospitalización, baja laboral o escolar o atención en un servicio de urgencias, siempre que no amenace directamente la vida del paciente. Requiere un cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente la suspensión del medicamento causante de la reacción.

#### 4.Reacción adversa leve:

No necesita antídoto tratamiento o prolongación de la hospitalización.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## GLOSARIO

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

AA. Acontecimiento Adverso. (Véase EA, efecto adverso.)

**Algoritmo.** Método de valoración para establecer la relación causal entre el medicamento y la aparición de las reacciones adversas.

**BARDI, Instrumento Bayesano de Diagnóstico de Reacciones Adversas:** Es un método para valorar la causalidad de un efecto adverso.

**Beneficio.** La eficacia terapéutica de un fármaco.

**Boletines informativos:** editados por los centros de farmacovigilancia para difundir la información recibida por cada uno de ellos.

**Comunicación espontánea:** Información que voluntariamente se hace llegar a las autoridades sanitarias, a las compañías farmacéuticas o se pública; los informes pueden procesarse de profesionales sanitarios, de consumidores, de abogados, etc. De esta forma se puede comunicar la aparición de reacciones adversas previamente no detectadas.

**EA, Efecto Adverso.** "Un hecho adverso concreto, experimentado por el paciente, no deseado en general o en el contexto de su enfermedad" (Finney, 1965, cap. 1). Nótese que el efecto adverso puede o no estar causalmente relacionado con el fármaco.

**Ensayo clínico precomercialización.** Ensayo clínico diseñado para indicar la eficacia, seguridad, etc., de un nuevo fármaco. En general, se considera que comprende las fases I, II Y III.

**Epidemiología.** Estudio de la distribución y los determinantes de la frecuencia de una enfermedad en la población.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

**Estudio caso- control.** Investigación epidemiológica en la que se realiza la comparación entre sujetos que tienen una enfermedad y sujetos que no la tienen, con respecto a la exposición previa a ciertos factores de riesgo (como por ejemplo, a un fármaco en particular).

**Estudio de cohorte.** Investigación epidemiológica en la que se hace el seguimiento de un grupo de sujetos expuestos a un factor de riesgo (por ejemplo, un fármaco) y, normalmente, de otro grupo no expuesto a ese riesgo, estableciendo la comparación entre ambos con respecto a la aparición de la enfermedad.

**Farmacocinética.** Estudio de la absorción, distribución, biotransformación y excreción de los fármacos. Estos factores unidos a la dosificación, determinan la concentración del fármaco en los lugares en que ejercen su acción.

**Farmacodinamia.** Estudio del mecanismo de acción de los fármacos y sus efectos sobre la fisiología y bioquímica del cuerpo humano.

**Farmacoepidemiología.** Aplicación de técnicas epidemiológicas al estudio de los fármacos, y, en especial, de su seguridad.

**Farmacovigilancia:** Conjunto de actividades que permiten conocer el comportamiento de los medicamentos durante su comercialización. Notificación, registro y evaluación sistemática de las reacciones adversas de los medicamentos.

**Fase I.** Primera administración de un nuevo fármaco a humanos (por lo general a voluntarios sanos). Su propósito principal es el de identificar las reacciones farmacológicas adversas relacionadas con la dosis, así como el de proporcionar una primera idea del perfil farmacocinético/dinámico.

**Fase II.** Segunda fase del desarrollo clínico del fármaco, que se lleva a cabo en poblaciones seleccionadas de pacientes y cuyo objetivo es el de obtener datos de eficacia y seguridad específicos para una indicación o una enfermedad, así como el de establecer las dosis a emplear en la fase III.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Fase III. Control exhaustivo de la eficacia y seguridad farmacológica en pacientes a los que va dirigido el fármaco, antes de la aprobación de su comercialización. Se hace un seguimiento en detalle de todos los efectos adversos, y en especial de la gravedad, duración, etcétera.**

**Fase IV. Estudios clínicos diana llevados a cabo después de la comercialización del medicamento.**

**FDA, Administración para Alimentos y fármacos. Departamento que controla el uso de medicamentos y alimentos (incluidos cosméticos y dispositivos médicos) en los Estados Unidos de América.**

**Ficha técnica. Ficha normalizada en la que se recopila, resumida, la información científica esencial sobre la especialidad farmacéutica a que se refiere, para su difusión entre los profesores sanitarios por el titular de la autorización antes de la comercialización de la especialidad farmacéutica.**

**Indicación. Cualquier patología, enfermedad, signo o síntoma que presenta un paciente y al que va dirigido un tratamiento farmacológico.**

**Introspección global. Proceso mental no estructurado mediante el cual los hechos que conciernen a un paciente y su enfermedad se integran para formar un diagnóstico.**

**Notificación: es la comunicación del profesional de la Salud acerca de aquellas reacciones no deseadas que aparecen durante el uso de los medicamentos.**

**OMS (WHO), Organización Mundial de la Salud. Organización creada para promover la salud y el bienestar mundial.**

**PMS, estudios de vigilancia postcomercialización. Proceso sistemático mediante el que se controla la seguridad de los fármacos comercializados, para identificar nuevas "señales" o para probar hipótesis.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**Programa de Tarjeta Amarilla.** Es el único sistema, estructurado y permanente, que existe en España, mediante el cual los profesionales sanitarios notifican las sospechas de RA al SEFV.

**RA, Reacción adversa.** Respuesta nociva o no deseada, que ocurre con el uso adecuado de un insumo en el ser humano para la profilaxis, diagnóstico o para la terapéutica de una enfermedad.

**RAM, Reacción Adversa a un Medicamento.** (Véase RA, Reacción Adversa).

**Reacción Adversa moderada;** Si la reacción provoca hospitalización, baja laboral o escolar o atención en un servicio de urgencias, siempre que no amenace directamente la vida del paciente

**Reacción adversa grave:** Cuando la reacción amenaza directamente la vida del paciente.

**Reacción adversa letal:** Cuando la reacción ocasiona la muerte.

**Reacción adversa leve:** Excluye a todas las manifestaciones graves, moderadas y letales.

**Reacción de tipo A.** Una reacción previsible, dosis-dependiente, en la que se produce una respuesta farmacológica aumentada. Generalmente está asociada a alta morbilidad y baja mortalidad.

**Reacción de Tipo B.** Reacción extraña, que farmacológicamente es imprevisible e independiente de la dosis. Generalmente está asociada a baja morbilidad y alta mortalidad.

**Riesgo.** La tendencia que tiene un fármaco a causar efectos secundarios.

**Sistema Mexicano de Farmacovigilancia.** Coordinado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, integra las actividades que las Administraciones Sanitarias realizan para recoger y elaborar la información sobre RAM.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Becerril. M. C, Díaz M. A. Bondani G.A. Introducción a la Farmacovigilancia SSA. México 1995. Pág. 1-4.
2. Goodman, G. A., Hardman, J. G., Limbird, L.E. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9 ed. Mc Graw-Hill Interamericana. México 1996. Cap 33 pág. 835-836, 852-853.
3. Avram Goldstein, M.D. Lewis Aronow Ph. D Summer M. Kalman M.D. Farmacología, Editorial Limusa, México 2ª edición 1979. Pág. 31-35
4. Susana Pérez- Gutthann, Jordi Castellsague Pique, Aplicación de la epidemiología y uso de las bases de Datos Informatizados en la investigación Farmacéutica cap. 7, Madrid 1998, Pág. 131-137.
5. Vargas, M.: "Principios de farmacoepldemiolgia", Editorial Alhambra Chile 1989, pág. 281-285.
6. Goth, Clarck Brater Jonson, Farmacologia Clínica, Editorial Medica Panamericana, México 1987. Pág. 240.
7. Brian Mac Mahon, Thomas F. Pugh, Principios y Métodos de Epidemiología, Ediciones científicas la Prensa Medica Mexicana S.A. Segunda edición, España 1983.
8. Navarrete, S.J., Juan L.M. Farmacovigilancia: Una responsabilidad compartida. Alhambra Longman. España 1992. Pág 32-34.
9. Fox may Elvebook, Epidemiología y el hombre y la enfermedad, Editorial la Prensa Medica Mexicana, México 1968. Pág. 327-341.
10. Vanía Bárbara Nava Galve "Importancia de establecer un centro de farmacovigilancia en México". Para título en Quirnico Farmacéutico Biólogo, Universidad la Salle, pág. 12-17. 1995.
11. <http://www.altavista> <http://www.icf.uab.es/farmacovigila/censefv-cthm>. Sistema provisional de farmacovigilancia. Temas de salud: Farmacovigilancia <file://A:\index.htm>.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

12. Boletín Informativo, Secretaría de Salud, Centro Nacional de Farmacovigilancia. Marzo 2000, Volumen 1, Ejemplar 1, pág 1-2.
13. <http://www.yahoo.com/http://members.es.tripod.de/farhsd/farmacovigimpresota.htm>
14. Centro Nacional de Farmacovigilancia, Secretaría de Salud.
15. Rosa María Ruiz García "Implemento de la seguridad de Farmacovigilancia", Para Título en Químico Farmacéutico Biólogo. 1998, pág 13-14.
16. Información recopilada en el Centro Nacional de Farmacovigilancia, Secretaría de Salud.
17. John A. Bevan, fundamentos de farmacología, Introducción a los principios de acción de los fármacos, Editorial Harla Harper Row latinoamericana, México 1982. Segunda Edición, Pág. 197.
18. Medline knowledge Finder Journal Literature Abstracts & References 1999 Mestl Thesaurus Published Under License from Drug The National Library Medicine by Aries Systems Corporation 200 Sutton Street North Andover, Ma 01845 USA. index Micromedex 1999.
19. Boletín Informativo, Secretaría de Salud, Centro Nacional de Farmacovigilancia. Marzo 2000, Volumen 2, Ejemplar 2. Pág. 1-3.
20. Goth, Clark, Brater, Jonson, Farmacología Medica, Editorial Mosby 13 \* edición, México 1987, Pág. 236.
21. Litter. M. Compendio de farmacología 4 \* edición. El ateneo, México 1988, Tomo 2 Pág. 1417, 1447-1448.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

22. Wesley G. Clark Graig Brater, Alice R. Jonshon, Farmacología clínica ,Editorial Medica Panamericana, México 1985.Pág 523-535.
23. Remington, Farmacia. 19 ª edición, Editorial Medica Panamericana, México, 1995.
24. Guerra Pérez, Corral Francisco , Métodos de farmacología experimental organización y técnicas, Editorial UTEHA, México 1946.pág. 527.
25. <http://www.yahoo.com/> <http://www.farmacovigilancia.com/pdf/sra.pdf>. Pág. 8-9.
26. "Diccionario de Especialidades Farmacéuticos" Ed. PLM, Mex.2000.Pág. 116,1965.
27. Vademécum Farmacéutico 5ª. Ed. Rozza, S.A de C.V. 1996.
28. "Guía profesional de medicamentos"Manual de consulta para médicos ,odontólogos, farmacéuticos y quienes prescriben, administran o toman medicamentos"Editorial el Manual Moderno, México 1987.Pág. 256
29. Velvi Shar Pinsker" Interacciones de Medicamentos. Editorial Interamericana Mc Graw Hill primera edición, México 1991 Pág. 107,193-194.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN