

11205

8

2 EJM.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**ESTUDIO MULTICENTRICO, ABIERTO, ALEATORIO,
DE GRUPOS PARALELOS, PARA COMPARAR LA
TOLERABILIDAD Y EFICACIA DE CGP 48,933
(VALSARTAN) VS. CAPTOTRIL, EN PACIENTES CON
HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL LEVE O
MODERADA.**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGIA**

PRESENTA:

DR. GONZALEZ FERNANDEZ, JOSE DE JESUS

TESIS CON
FALLA DE CENSURA

1997



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

8
71

Estudio multicéntrico, abierto, aleatorio, de grupos paralelos, para comparar la tolerabilidad y eficacia de CGP 48,933 (valsartán) vs captopril, en pacientes con hipertensión arterial esencial leve, o moderada

Dr. José de Jesús González Fernández

**Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI,
Instituto Mexicano del Seguro Social**

INDICE

• TITULO	1
• INDICE	2
• AGRADECIMIENTOS	3
• ANTECEDENTES	4
• FARMACOLOGÍA DE VALSARTÁN	4-8
• SEGUNDO FÁRMACO EN ESTUDIO	7
• PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
• JUSTIFICACIÓN	8
• OBJETIVO	9
• HIPÓTEISIS	9
• TIPO DE ESTUDIO	9
• CRITERIOS DE INCLUSIÓN	10
• CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN	10-11
• CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	11
• PROGRAMA DE ESTUDIO	12-13
• ESPECIFICACIÓN DE VARIABLES	14-16
• EVALUACIÓN DE SEGURIDAD	17
• RECURSOS	17
• FACTIBILIDAD	17
• CONSIDERACIONES ÉTICAS	18
• RESULTADOS	19-22
• DISCUSIÓN	23-24
• CONCLUSIONES	25
• BIBLIOGRAFÍA	26
• ANEXOS	27-31

AGRADECIMIENTOS

A Dios. . . por permitirme hacer presente este sueño.

A Jesús y Hortensia. . . fuentes de amor y vida.

A Eduardo, Oscar, Guadalupe y Pilar. . . por su comprensión y apoyo.

Al Dr Rubén Argüero...Impulsor de nuevas generaciones y retos

Al Dr José Navarro. . .ejemplo de tenacidad, visor de la nueva cardiología

Al Dr David Skromne Kedlúvik...maestro y amigo, gracias por escuchar.

Al Dr Roberto Rentería... entusiasta de la Cardiología, ejemplo a seguir

A Gaby, Martha, Enrique, Carlos Carmona...compañeros y más que amigos, formamos parte de una nueva familia de cardiólogos.

A Beto y Pablito... amigos y hermanos entrañables

A Fernando y Antonio...amigos llenos de retos y sueños

A Vicky, Eather, Margarita...amigas siempre cerca

A Sarita Reboulen...chispa de sabiduría vital, muestra de alegría de vivir

A Deyanira ...Inborrable en mi vida

A la Familia Del Valle, prof. Carlos, Magaly, Carlitos y Lucy...por abrirme las puertas de su hogar y corazón, con respeto y admiración.

Al paciente... por depositar fe y esperanza.

" El lugar del hombre está donde su hermano lo necesita "

Madre Teresa

Antecedentes

El sistema renina angiotensina (SRA) es clave en la regulación de la tensión arterial (TA), así como de los electrolitos y homeostasia de los líquidos. La hormona activa es la angiotensina II (AII), que se forma a partir de angiotensina I por efecto de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La AII se une a receptores específicos que están localizados en las membranas celulares de varios tejidos. El receptor subtipo AT₁ es responsable de prácticamente todas las acciones conocidas de AII, que tiene una amplia variedad de efectos fisiológicos, principalmente aquellos relacionados, ya sea directa o indirectamente con la regulación de la TA, ejerce respuesta presora directa como un potente vasoconstrictor. Además favorece la retención de sodio, estimula la secreción de aldosterona, la sed y libera a la arginina-vasopresina^{1,2}.

Existen dos enfoques farmacológicos para bloquear el SRA. Uno de ellos es la inhibición de la ECA, que limita la producción de AII. Sin embargo, la ECA tiene que ver con el metabolismo de péptidos, como bradiquinas y sustancia P, cuya degradación es bloqueada por inhibidores de la ECA, a través de este mecanismo se explica la patogénesis de la tos inducida por inhibidores ECA y el edema angioneurótico^{3,4}. Otra desventaja de la terapia para bloquear la ECA, es que a largo plazo puede estimular caminos metabólicos paralelos (a través del sistema de quimasas) que promueven la formación de AII(0), que pudieran, potencialmente, limitar la eficacia de este grupo de fármacos.

El enfoque actual es bloquear el receptor de AII⁵⁻¹¹, el no permitir que la hormona se una a su receptor tiene dos grandes ventajas:

- se puede bloquear específicamente el SRA a nivel de receptor AT₁, sin importar el origen de AII.
- ya que no existe efecto sobre la ECA ni sobre bradiquinina o sustancia P, no es probable que los antagonistas de AII se asocien con tos o edema angioneurótico.

El valsartán¹² pertenece a esta nueva clase de agentes hipotensores. Hoy día sólo hay un compuesto disponible en el mercado (losartán)¹³⁻¹⁵. Los datos clínicos mostraron que valsartán, en dosis de 80 a 160 mg administrado una vez al día, es efectivo y seguro, sin efectos secundarios significativos.

FARMACOLOGIA DE VALSARTAN

Farmacocinética

El valsartán¹², (fig. 1), es un enantiómero puro, su nombre químico es: (S) - N - valeril - N - [2' - (1H-tetrazol-5- il) bifenil- 4- il] metil- valina (C₂₄H₂₆N₄O₃, peso molecular=435.5), pH 7.4, que lo hace hidrofílico

La absorción de valsartan después de su administración oral es rápida, aunque varía ampliamente la cantidad, la biodisponibilidad media absoluta es de 23 %, tiene una cinética multiexponeencial (t_{1/2} α < 1 hr. y t_{1/2} β cercana a 9 hr.).

La farmacocinética es lineal, no hay cambios al administrarse repetidas veces y hay poca acumulación cuando se administra diariamente.

Las concentraciones en plasma son similares en hombres y mujeres.

Se une en gran proporción a proteínas plasmáticas (94-97 %), principalmente a la albúmina. El volumen de distribución en el estado estacionario es pequeño (cerca de 17 L). La depuración del plasma es relativamente lenta (cerca de 2 l/hr.) cuando se compara con el flujo sanguíneo hepático (cerca de 30 L/hr.).

Salidas: por ciento se elimina en las heces y 30 % en la orina, con mínimos cambios.

Cuando se administra con alimentos, el área bajo la curva de concentración de valsartán en plasma (AUC) se reduce en 48 %, aunque después de ocho hrs., las concentraciones son similares en los grupos con alimento y en ayuno. No obstante, esta reducción en el AUC, no se acompaña de reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, por lo que se puede administrar con, o sin alimentos.

Ancianos

Las concentraciones en plasma son ligeramente más altas; sin embargo, esto no ha mostrado tener ninguna importancia clínica.

Insuficiencia renal

Como se esperaba de un compuesto donde la depuración renal es únicamente el 30% del total, no se encontró correlación entre la función renal y la concentración sistémica. Por lo mismo, no se tiene que ajustar la dosis. No se han llevado a cabo estudios en pacientes sometidos a diálisis. Sin embargo, el valsartán se une a proteínas plasmáticas y es poco probable que se pueda eliminar por esta vía.

Insuficiencia hepática

Aproximadamente 70 % se elimina por la biliar, sin cambios; es decir, no experimenta una biotransformación significativa, la concentración sistémica no está relacionada con el grado de difusión del hígado. Por lo mismo, no es necesario ajustar la dosis de valsartán en pacientes con insuficiencia hepática de origen no biliar y sin colestasis. Se ha observado que el AUC se duplica en pacientes con cirrosis biliar, u obstrucción biliar.

Farmacodinamia

La AT₁ se une a receptores específicos localizados en la membrana de las células de varios tejidos. El valsartán actúa selectivamente en el receptor subtipo AT₁. El subtipo AT₂ no está relacionado con efectos cardiovasculares, no exhibe ninguna actividad antagonista parcial en el receptor AT₁ y tiene mayor afinidad (cerca de 20,000 veces) con el receptor AT₁ que con el AT₂.

No inhibe la ECA, lo que hace poco probable que se asocie con efectos secundarios como la tos. En estudios clínicos donde se comparó valsartán con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente menor en los tratados con valsartán que en los enfermos tratados con un inhibidor de la ECA (2.0% vs 7.9%) (p<0.05). En un estudio clínico de pacientes con historia de tos seca durante la terapia con un inhibidor de la ECA, 19.5% de los sujetos que recibieron valsartán y 19.0% de los que recibieron diurético tiazídico experimentaron tos. El valsartán no se une o bloquea a otras hormonas receptoras o canales de iones que se conoce son importantes en la regulación cardiovascular. El efecto hipotensor no se asocia con alteraciones de la frecuencia cardíaca.

Después de administrar una dosis oral de 80 mg, en la mayoría de los pacientes se presenta efecto hipotensor en las dos hrs siguientes, y se logra el máximo efecto en 4-6 hrs, y persiste por más de 24 hrs. Después de dosis repetidas, la máxima reducción de la TA con cualquier dosis generalmente se obtiene entre 2-4 semanas y se mantiene a largo plazo, si se combina con hidroclorotiazida, se logra una reducción adicional significativa. El retro abrupto no ha sido asociado con rebotes de hipertensión arterial, u otros efectos clínicos adversos. Su administración no se asocia con modificaciones en las concentraciones de colesterol total, triglicéridos, glucosa y ácido úrico.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.
Precauciones, o restricciones durante el embarazo y lactancia
No debe administrarse durante el embarazo. Si se detecta embarazo durante el tratamiento con valsartán, se debe suspender de inmediato.
Se excreta en la leche de ratas lactantes. No se conoce si se excreta en la leche de mujeres lactantes, por lo que no se recomienda su uso durante la lactación.

Efectos secundarios

En estudios de fase I para investigar toxicidad en ratas, marmotas y conejos con dosis de 100-600 mg/kg no se observaron muertes, ni efectos irreversibles.

En estudios de fase II que incluyeron 2,316 pacientes, el fármaco demostró una incidencia global de efectos secundarios comparables con los del placebo.

La siguiente tabla está basada en 10 estudios controlados con placebo, con diferentes dosis de valsartán (10 mg - 320 mg) hasta por 12 semanas de tratamiento. Mil doscientos ochenta y uno recibieron 80 mg/día y 660, 160 mg/día. Con ninguno de los efectos la incidencia pareció estar relacionada con la dosis, duración del tratamiento, sexo, edad, o raza. Todos los efectos secundarios que presentaron una incidencia del 1.0 % ó mayor en el grupo tratado con valsartán se incluyen en la siguiente tabla, independientemente de su asociación con el fármaco:

	valsartán N = 2316 %	placebo N = 668 %
Cefalea	9.6	13.5
Mareos	3.6	3.5
Infección viral	3.1	1.9
Infección del tracto respiratorio superior	2.5	2.4
Tos	2.3	1.5
Diarrea	2.1	1.8
Fatiga	2.1	1.2
Rinitis	2.0	2.3
Sinusitis	1.9	1.6
Lumbalgia	1.6	1.4
Dolor abdominal	1.6	1.0
Náuseas	1.5	2.0
Faringitis	1.2	0.7
Artralgias	1.0	1.0

Otros efectos con frecuencia menor a 1.0 % incluyeron: edema, astenia, insomnio, prurito, disminución de la libido, vértigo. Se desconoce si estos están relacionados con valsartán.

Interacciones medicamentosas y de otro género

No se han encontrado interacciones clínicamente significativas con otros fármacos, como: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina y glibenclamida.

Como no se metaboliza en grado significativo, no se esperan interacciones fármaco-fármaco clínicamente relevantes en forma de inducción metabólica o inhibición del sistema citocromo P₄₅₀. A pesar de que valsartán se encuentra altamente unido a proteínas del plasma, no se ha demostrado en estudios *in vitro* interacción alguna a este nivel con otras moléculas que también se unen en gran proporción a proteínas, tales como diclofenaco, furosemida y warfarina.

El uso conjunto de diuréticos que disminuyen la eliminación de potasio, (como espironolactona, triamtereno amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que contengan potasio, puede conducir a elevaciones en el potasio sérico. Si se considera necesaria su co-administración, se recomienda precaución.

Exámenes de laboratorio

En estudios clínicos controlados, 0,8 % y 0,4 % de los pacientes que fueron tratados con valsartán mostraron disminución significativa (>20 %) de hemoglobina y hematocrito, en comparación con 0,1% de los que recibieron placebo. Se observó neutropenia en 1,9 % de los pacientes tratados con valsartán vs 1,6 % de los tratados con un inhibidor de la ECA.

Se han reportado elevaciones ocasionales de los valores de transaminasas y bilirubinas. No es necesario un monitoreo especial de los parámetros de laboratorio en los pacientes con hipertensión arterial esencial que son tratados con valsartán.

Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y fertilidad

En un gran número de estudios preclínicos de seguridad llevados a cabo en varias especies animales, no se encontró evidencia de toxicidad sistémica o de órganos a los que estaba dirigido, tampoco fetotoxicidad. Descendientes de ratas a las que se les dio 600 mg/kg durante el embarazo y la lactancia mostraron un promedio de supervivencia ligeramente más bajo y un retraso ligero en su desarrollo.

No hubo evidencia de mutagenicidad, clastogenicidad o carcinogenicidad.

Sobredosis, ingesta accidental

Aunque no hay experiencias de sobredosis con valsartán, el signo principal pudiera ser hipertensión arterial grave. Si la ingestión es reciente, se debe inducir vómito. En otros casos, vigilancia y administrar solución salina normal por vía endovenosa. Es poco probable que se pueda remover por diálisis.

SEGUNDO FARMACO EN ESTUDIO

El captopril, un inhibidor de la ECA, ha probado ser efectivo y generalmente bien tolerado en dosis menores a 150 mg/día en pacientes con hipertensión arterial sistémica como tratamiento de primera línea^{17,18}.

Fundamentos del diseño

Los estudios clínicos de fase II y III con valsartán llevados a cabo en Europa y Estados Unidos de América han mostrado que la dosis inicial y de mantenimiento para pacientes con hipertensión leve, o moderada es de 80 mg/día. La dosis de 160 mg es adecuada como segundo paso para pacientes que no responden.

De la misma forma, la dosis diaria de 50 mg de captopril es la inicial usual para el tratamiento de hipertensión leve, o moderada y se administra en una o dos dosis diarias. El captopril tiene buena tolerabilidad y su eficacia comprobada, garantiza que se le considere como tratamiento de 'primera línea'.

Ya que se ha establecido la eficacia de valsartán en estudios doble ciego controlados con placebo, este estudio pragmático es para recolectar información sobre tolerabilidad y eficacia en la clínica y será abierto.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hipertensión arterial sistémica, es un problema de salud pública, que de acuerdo a cifras oficiales afecta a 20 % de la población adulta de la República Mexicana. En la actualidad se dispone de varios grupos farmacológicos, todos equipotentes, para su tratamiento, además de las modificaciones en el estilo de vida. Algunos fármacos, a largo plazo, pueden relacionarse con riesgos especiales como: exacerbar dislipidemias, alterar el metabolismo de la glucosa, entre otros.

Entre los grupos que tienen más aceptación en el momento actual, están los inhibidores de la ECA, útiles en la gran mayoría de enfermos, independientemente de la edad y con perfil aceptable en cuanto a problemas metabólicos y patologías asociadas como la cardiopatía isquémica.

El mejor conocimiento del SRA, permitió en años recientes, enterarnos de los diferentes receptores de AII, así como de la posibilidad de bloquearlos a través de antagonistas, los primeros ensayos no progresaron por varias limitaciones: efecto agonista parcial y particularmente por ser disponibles solamente por vía parenteral. Los antagonistas de los receptores de AII, no peptídicos como losartán y el que pretendemos probar en este estudio (valsartán), han demostrado ser útiles en diversos estudios; estos resultados justifican ser probados en nuestro medio, para ser difundidos como una alternativa más para el tratamiento de la hipertensión arterial, y dado que no inducen algunos efectos indeseables de los inhibidores de la ECA, seguramente ocuparán un lugar preponderante en los enfermos en que se requiera bloquear el SRA.

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

Aun cuando se dispone de varios grupos farmacológicos para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica, desafortunadamente estamos lejos de aceptar el concepto de "fármaco ideal", por lo que el ensayo razonado y apegado a la ética de nuevos medicamentos está del todo justificado. En este estudio pretendemos comparar la eficacia y tolerabilidad de valsartán, un antagonista de los receptores de AII, vs captopril, un inhibidor de la ECA con más de 12 años en México. La información que esperamos obtener, seguramente será de gran utilidad para atender a los enfermos que aquejan de este problema.

OBJETIVOS

Comparar la tolerabilidad de valsartan 80, ó 160 mg, administrado una vez al día, contra captopril 25, ó 50 mg, administrado dos veces al día.

Comparar la eficacia de ambos medicamentos.

HIPOTESIS

Nula

La evolución clínica de los enfermos con hipertensión arterial sistémica que serán tratados en este estudio, no dependerá del fármaco administrado (valsartán, o captopril)

De acuerdo con las características de cada fármaco, el captopril será mejor tolerado que el valsartán

Según experiencia previa, el captopril será más eficaz que el valsartán

Alternativa

La evolución clínica de los enfermos con hipertensión arterial sistémica que serán tratados en este estudio, dependerá del fármaco administrado (valsartán, o captopril)

Las características del valsartán, permiten admitir que será mejor tolerado que el captopril

El valsartán será más eficaz que el captopril para reducir la TA

TIPO DE ESTUDIO

Multicéntrico, prospectivo, longitudinal, comparativo simple y abierto, aleatorio de grupos paralelos, experimental

UNIVERSO DE TRABAJO

Enfermos con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, esencial leve, o moderada, que sean atendidos en los servicios de: Urgencias, Consulta Externa y particularmente en la Clínica de Hipertensión del Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Serán seleccionados los primeros 55 de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión y de no inclusión:

CRITERIOS DE INCLUSION

- Hombres y mujeres con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica esencial leve, o moderada
- Edad > 18 años
- TA diastólica promedio \geq 95 mm Hg y sistólica \leq 115 mm Hg en la visita 1 (comienzo del periodo de lavado) y en la visita 2 (comienzo del periodo de tratamiento).

Se contará con autorización por escrito de cada enfermo antes de iniciar el estudio.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- Mujeres embarazadas o lactando, o mujeres en edad fértil sin control natal efectivo (los métodos de control de natal efectivos son: dispositivo intrauterino, esterilización quirúrgica, histerectomía, progestágenos solos)
- Insuficiencia cardíaca actual, o en los seis meses previos
- Tromboembolia pulmonar en los seis meses previos
- Bloqueo auriculo-ventricular de segundo, o tercer grado
- Infarto del miocardio en los seis meses previos
- Angina de pecho en los seis meses previos
- Arritmias clínicamente relevantes (cualquiera que requiera de terapia médica o que cause síntomas)
- Valvulopatía cardíaca clínicamente significativa
- Hipertensión arterial sistémica esencial grave, o muy grave
- Retinopatía hipertensiva grado III, ó IV de la clasificación de Keith y Wagener
- Urgencia hipertensiva mayor, o enfermedad vascular cerebral en los seis meses previos
- Evidencia, o alta sospecha de hipertensión arterial secundaria
- Evidencia de enfermedad hepática clínicamente significativa como: elevación de transaminasas al doble del límite superior normal, o historia de encefalopatía hepática
- Evidencia de deterioro renal como: creatinina en suero $>$ 1.5 veces arriba del límite superior normal, historia de diálisis, o de síndrome nefrítico
- Diabetes mellitus dependiente de insulina con pobre control de glucosa que se define por glucosa en sangre $>$ 200 mg/dL, después de ayuno de por lo menos ocho hrs., neuropatía periférica, o autonómica
- Neoplasias malignas, se incluyen leucemia y linfoma (pero no cáncer de piel de células basales), actuales, o en los dos años previos
- Historia de desórdenes inmunológicos, no limitado a artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, o glomerulonefritis
- Enfermedad sistémica en fase terminal
- Adicción a drogas, o alcohol en los últimos dos años
- Alergia o hipersensibilidad conocida a los antagonistas de AII, o inhibidores de la ECA
- Incapacidad de tolerar el retirarse los medicamentos hipotensores en forma segura por un periodo de por lo menos dos semanas
- Personas relacionadas directamente con la realización del estudio
- Haber participado en estudios donde se ensayó valsartán, o captopril
- Participar en otro estudio de investigación: actual, o en los 30 días previos

Historia de no cumplir los regímenes médicos y pacientes que se no se consideren confiables

CRITERIOS DE ELIMINACION (EXCLUSION)

- Presencia de efectos indeseables, donde se requiera intervención especial, o se considere necesaria la suspensión de los medicamentos en estudio
- Enfermos que cursen con descontrol de la TA y se clasifiquen en estadio III, ó IV (hipertensión arterial grave, o muy grave)
- Enfermos que presenten descompensación, o presencia de patología(s) concomitantes significativas y que obliguen al uso de fármacos que puedan interferir con el estudio
- Aparición de uno o más de los criterios de no inclusión.
- Enfermos que por alguna razón no deseen continuar el estudio

PROGRAMA DE ESTUDIO

Diseño

Es un estudio multicéntrico, en la República Mexicana participa un centro más: Hospital 1ro. de Octubre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para Trabajadores del Estado, de grupos paralelos, aleatorio, abierto, para comparar la tolerabilidad y la eficacia de valsartán que se presenta en cápsulas de 80 y 160 mg, para ser administrado una vez al día versus captopril que se presenta en tabletas de 25 y 50 mg, para ser administrado dos veces al día.

El tamaño de la muestra para la República Mexicana es de 110 enfermos, 55 de cada centro.

El estudio se desarrollará como sigue:

Visitas: cuatro en total.

Visita 1 (día -14)

Los enfermos que llenen los criterios de inclusión, serán valorados por dos de los investigadores de este estudio.

El enfermo recibirá toda la información sobre el protocolo de estudio y se tratará de responder a todas sus preguntas y dudas. Si está de acuerdo, después de leer la forma de consentimiento para ingresar al estudio, deberá firmarlo, en presencia de dos testigos no relacionados con él(ella) ni con los investigadores.

Se realizará historia clínica completa

Se preguntará sobre tratamientos previos y el actual, así como de tratamientos especiales para problemas concomitantes.

Se solicitarán los siguientes exámenes de laboratorio: biometría hemática completa: hemoglobina, hematócrito, glóbulos rojos y blancos, diferencial: neutrófilos, linfocitos, basófilos, monocitos, eosinófilos; plaquetas; química sanguínea: glucosa, nitrógeno ureico, creatinina, ácido úrico; pruebas de función hepática: bilirrubinas totales, fosfatasa alcalina, transaminasas (glutámico pirúvica y glutámico oxalacética), proteínas totales, albumina, colesterol total; electrolitos séricos: sodio, potasio y cloro y examen general de la orina. Los valores normales son los utilizados por los laboratorios del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Se registrará el peso corporal que se reportará en kilogramos, frecuencia cardiaca durante un minuto, después de permanecer sentado por lo menos cinco minutos y TA: que se medirá en posición de sentado, después de permanecer en esa posición por lo menos cinco minutos, se harán dos determinaciones con intervalo de dos minutos entre ellas, posteriormente se hará una determinación en posición erecta después de haber permanecido así no más de dos minutos. Se utilizará un esfigmomanómetro de mercurio (Hg), calibrado por el Servicio de Conservación del Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS. Se utilizará la guía propuesta por el I Consenso Nacional de Hipertensión Arterial¹⁸.

Se le indicará que suspenda el(los) medicamentos hipotensores y que se apege en lo posible a las modificaciones del estilo de vida, nuevamente aquí indicaremos las propuestas en el I Consenso Nacional de Hipertensión Arterial¹⁹. Será citado dos semanas después entre las 8:00 y 10:00 hrs.

Visita 2 (día 0)

Se interrogará sobre síntomas de nueva aparición.
Se registrarán: peso, pulso y TA como se señala en la visita 0.
Se revisarán los exámenes de laboratorio.
Se revisarán los criterios de inclusión y de no inclusión.
Si cumple con los requisitos se asignará al estudio y recibirá: valsartán cápsula de 80 mg para tomarlo una vez al día: a las 8:00 hrs., o captopril tableta de 25 mg para tomar una cada doce hrs. (8:00 y 20:00 hrs.), (nivel de dosis 1), de acuerdo a la aleatorización elaborada por Ciba Geigy, Basilea, Suiza, se iniciará con el número 1001 y los enfermos subsecuentes, se les asignará el número siguiente, por ejemplo: 1002, 1003, etc.
Se le indicará al enfermo que el día de la siguiente visita no tome el medicamento en estudio.
Se le indicará que en la siguiente visita regrese el medicamento sobrante.
Será citado cuatro semanas después entre las 8:00 y 10:00 hrs.

Visita 3 (semana 4)

Se interrogará al enfermo sobre: efectos secundarios, síntomas, problemas médicos intercurrentes.
Regresará los medicamentos sobrantes.
Se interrogará sobre la fecha y hora de la toma más reciente de medicamento.
Se registrarán: peso, frecuencia cardíaca y TA como se señala en la visita 0.
Si la TA diastólica es $<$ de 90 mmHg se continuará con el mismo esquema de tratamiento, si es \geq 90 mm Hg, se indicará el siguiente esquema, (nivel de dosis 2): si está en el grupo de valsartán, recibirá una cápsula de 160 mg de valsartán cada 24 hrs.
si está en el grupo de captopril, recibirá una tableta de 50 mg de captopril cada doce hrs.
Se solicitarán los exámenes de laboratorio requisitados en la visita 0, para ser realizados una semana antes de la siguiente visita.
Se le indicará que regrese el medicamento sobrante.
Se le indicará que el día de la siguiente visita no tome el medicamento.
Se citará en cuatro semanas después entre las 8:00 y 10:00 hrs.

Visita 4 (semana 8)

Se interrogará al enfermo sobre: efectos secundarios, síntomas, problemas médicos concomitantes.
Se interrogará sobre la fecha y hora de la toma más reciente de medicamento.
Se registrarán: peso corporal, frecuencia cardíaca y TA como se señala en la visita 0.
Se revisarán los exámenes de laboratorio.
El enfermo regresará el medicamento sobrante.
Se interrogará al enfermo sobre la fecha y hora de la toma más reciente del medicamento.
Se suspenderán los medicamentos protocolizados.
Los enfermos que recibieron captopril, a juicio de los investigadores, podrán continuar con esta medicación a cargo del Instituto Mexicano del Seguro Social.

- NOTA:** en los anexos: 1 se presenta el diagrama esquemático del estudio.
2 se presentan los fármacos que recibirá el enfermo de acuerdo al grupo y las instrucciones para tomarlo
3 se presenta el cronograma del estudio

ESPECIFICACION DE VARIABLES

Dependientes

Peso corporal en Kg.

Frecuencia cardiaca por minuto

Tensión arterial diastólica en mmHg

Tensión arterial sistólica en mmHg

Resultados de laboratorio: biometría hemática completa, plaquetas, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática y examen -- general de la orina, reportados en las unidades correspondientes, especificados en el apartado de visita 0

Efectos secundarios, cualquiera que se presente

Independientes

Valsartán cápsulas de 80, ó 160 mg

Captopril tabletas de 25, ó 50 mg

Duración del estudio

Tiempo para el reclutamiento de pacientes: 12 semanas

Inicio: 14 de mayo de 1996

Captación del último enfermo: 6 de agosto de 1996

Duración del estudio, por enfermo: 10 semanas (dos de lavado y ocho de tratamiento)

Terminación del primer enfermo: 23 de julio de 1996

Terminación del último enfermo: 15 de octubre de 1996

Si no hay contratiempos, el estudio debe realizarse en: cinco meses

Medicamentos no utilizados

Los enfermos recibirán instrucciones para que regresen las cápsulas, o tabletas no utilizadas.

Al terminar el estudio, los medicamento que no se hayan utilizado se regresarán a Ciba Geigy Mexicana.

Tratamientos concomitantes

No se permitirá durante el estudio el uso de otros agentes hipotensores, que pudieran interferir con la evaluación de la eficacia y tolerabilidad, así como de otros fármacos que pudieran modificar la TA. Se informará a los pacientes que no se les permitirá tomar ningún medicamento, incluyendo los que no requieran receta médica, sin antes consultar al investigador.

Se permitirá el uso de paracetamol y ácido acetilsalicílico, para problemas de dolor, o hipertermia.

Se permitirá el uso de: hipoglucemiantes orales, insulina, antimicrobianos, cuando estén indicados.

Efectos secundarios

En cada visita, después de la Visita 1, serán registrados, ya sean nuevos o que continúen. Si empeora una condición médica que estuviera presente en la visita inicial, se le considerará como un nuevo efecto secundario. La información se obtendrá en cada visita a través del interrogatorio y exploración.

Se clasificarán en: leves, moderados y graves

Se registrará la hipotensión ortostática como un efecto secundario cuando:

-Haya disminución ≥ 20 mm Hg en la tensión sistólica al cambiar de la posición sentado a la de pie
y/o

-Haya disminución ≥ 10 mmHg en la tensión diastólica al cambiar de la posición sentado a la de pie,

junto con:

-síntomas concomitantes de hipoperfusión cerebral: aturdimiento, mareo, visión borrosa, durante la medición de la TA en posición erecta.

Se registrará la tos seca como un efecto secundario. La definición de tos seca será la aceptada como inducida por un inhibidor de la ECA(5): tos característicamente seca, persistente y ocasionalmente paroxística, que puede provocar vómito, particularmente molesta en la noche, cuando puede perturbar el sueño, tanto del paciente como del cónyuge. Se excluye tos productiva, o cuando se pueda identificar otra causa, por ejemplo: bronquitis viral.

Registro de efectos secundarios

En cada visita, después de la Visita 1, deben registrarse todos los problemas que no estaban presentes en la visita inicial (Visita 1). Cualquier condición médica presente en la visita inicial, que permanezca sin cambio o mejore, no será registrada.

La relación del medicamento en estudio en cada efecto secundario debe determinarlo el investigador de acuerdo a lo siguiente:

No relacionados

- La experiencia está claramente relacionada con otros factores como el estado clínico del paciente, intervenciones terapéuticas o medicamentos concomitantes.

Poco probable

- La experiencia fue muy probablemente producida por otros factores como el estado clínico del paciente, intervenciones terapéuticas o medicamentos concomitantes y no sigue un patrón de respuesta conocida a los medicamentos en estudio.

Posible

- La experiencia sigue una secuencia temporal razonable desde el momento de la administración de los fármacos en estudio
- y/o sigue un patrón de respuesta conocido a los fármacos en estudio,
- pero pudo haber sido producido por otros factores como el estado clínico del paciente, intervenciones terapéuticas o medicamentos concomitantes.

Probable

- La experiencia sigue una secuencia temporal razonable desde el momento de la administración de los fármacos en estudio
- y sigue un patrón de respuesta conocido a los fármacos en estudio
- y no puede explicarse razonablemente por otros factores como el estado clínico del paciente, intervenciones terapéuticas o medicamentos concomitantes.

Altamente probable

- La experiencia sigue una secuencia temporal razonable desde el momento de la administración de los medicamentos en estudio
- y sigue un patrón de respuesta conocido a los fármacos en estudio
- y no puede explicarse razonablemente por otros factores como el estado clínico del paciente, intervenciones terapéuticas o medicamentos concomitantes
- y ya sea que se presente inmediatamente después de la administración de los medicamentos de prueba, o mejore al suspenderlos, o reaparezca al repetir la exposición.

Nota:

-La magnitud de un efecto secundario es una evaluación cualitativa de acuerdo a como lo determine el investigador, o de acuerdo a lo que le reporte el paciente. La evaluación de la intensidad se hace independientemente de la relación del fármaco o la seriedad de la experiencia.

-Un efecto secundario grave se considera aquella experiencia que sugiere un riesgo significativo, sin discusión los medicamentos en estudio deben ser suspendidos. Como regla, se incluye cualquier experiencia que amenace la vida, ocasione incapacidad permanente, requiera hospitalización o la prologue, o que genere una anomalía congénita, o cáncer.

-De todos los efectos secundarios se investigará: tiempo de aparición, duración, medidas tomadas para su control.

-El paciente será supervisado cuidadosamente hasta que la condición desaparezca y/o se identifique la etiología.

Evaluaciones de seguridad y monitoreo

a) tolerabilidad

Además de los efectos secundarios, se usarán los siguientes parámetros para evaluarla:

Peso corporal, pulso, frecuencia cardíaca y resultados de los exámenes de laboratorio.

Los enfermos que tengan resultados anormales de laboratorio, serán vigilados hasta que nuevamente muestren cifras dentro de límites normales.

b) eficacia

Cambios en la TA diastólica y sistólica, reportados en mmHg

Suspensión prematura del estudio

Se realizarán los pesos anotados en la visita 4 (semana 8), cuando sea posible se realizarán los exámenes de laboratorio.

RECURSOS

Humanos: El grupo que participará en el estudio está capacitado para llevarlo a cabo en forma satisfactoria.

Físicos: El estudio se llevará a cabo en el Hospital de Cardiología, CMN Siglo XII, IMSS, sus servicios de: Consulta Externa, Clínica de Hipertensión y Laboratorio Clínico, cuentan con las instalaciones suficientes para realizarlo en forma satisfactoria.

Financieros: Los medicamentos en estudio, papelería (formas de reporte de casos) y — otros que se juzguen necesarios, serán proporcionados por Ciba-Geigy — Mexicana.

PARTICIPACION DE OTRA INSTITUCION

Ciba-Geigy Mexicana, quien proporcionará los medicamentos a ensayar, las formas de reporte de casos y otros recursos que se consideren necesarios.

FACTIBILIDAD

En general se cuenta con los recursos, instalaciones e intenciones indispensables para realizar el estudio que se propone.

ANALISIS DE RESULTADOS

Los reportes de los diferentes centros serán concentrados por Ciba-Geigy, Basilea, Suiza, donde se realizarán las pruebas estadísticas necesarias como: medidas de tendencia central, de dispersión, pruebas paramétricas y no paramétricas, u otras. Independientemente, analizaremos los resultados obtenidos en el Hospital de Cardiología, CMN Siglo, IMSS y de ser necesario solicitaremos el apoyo del Departamento de Bioestadística de la Jefatura Nacional de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social.

CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio se apega a la "Declaración de Helsinki", a las recomendaciones del Comité Científico del Hospital de Cardiología, CMN Siglo y de la Jefatura Nacional de Investigación (Comisión Nacional de Investigación) del Instituto Mexicano del Seguro Social. Para su ejecución, se requiere de la aprobación del Comité Científico del Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI y de la Comisión Nacional de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Los enfermos, y parientes que lo deseen, recibirán la información que consideren necesaria, en todos los casos se contará con autorización por escrito, en presencia de dos testigos no relacionados con el enfermo ni con los investigadores, (anexo 4).

Si un enfermo no acepta ingresar al estudio, o decide retirarse antes de su terminación, en ningún momento sufrirá menoscabo en su atención en ninguna de las unidades del Instituto Mexicano del Seguro Social.

DIFUSION DE RESULTADOS

1. Se procurará presentar los resultados del estudio multicéntrico en diversos foros como: congresos, cursos, sesiones hospitalarias, etc.
2. Se publicarán los resultados del estudio multicéntrico en revistas internacionales de publicación periódica en forma de comunicado breve (resumen) e *in extenso*.

RESULTADOS QUE SE ESPERAN OBTENER Y EL POSIBLE IMPACTO DE LA INVESTIGACION

Esperamos al final del estudio poder comprobar que la eficacia, seguridad y tolerabilidad del valsartán es superior al captopril, o por lo menos similar.

Si es posible demostrar la afirmación previa, este estudio, junto con el que se realizará en el Hospital 1^{ro.} de Octubre, ISSSTE, servirán para introducir el producto en la República Mexicana y obtener los permisos correspondientes de la Secretaría Salud, para ser utilizado en el medio mexicano.

RESULTADOS:

Se estudió una población de 28 pacientes aleatorizados para fase de lavado de medicamento de los cuales se incluyeron 22 pacientes en el estudio, 11 pacientes a grupo Valsartán y 11 a grupo Captopril. El rango de edad para Valsartán 42 a 74 años con promedio de 60 años y rango de 37 a 77 años grupo Captopril con promedio de 55 años ambos grupos similares en distribución por ambos sexos.

Los pacientes del grupo Valsartán, toleraron adecuadamente el fármaco sin presentar cambios significativos en parámetros de frecuencia cardiaca peso; así mismo con parámetros de seguridad aceptables presentando mínimos efectos secundarios como son: Cefalea 9% (n1), Mareo 9% (n1), el resto de pacientes asintomáticos a 82% (n9). En la fase final del estudio un paciente de éste grupo fué hospitalizado por presentar bloqueo aurículo - ventricular de segundo grado Mobitz 1, considerado secundario a enfermedad degenerativa del sistema de conducción, no relacionado a efecto farmacológico de Valsartán (Fig. 2)

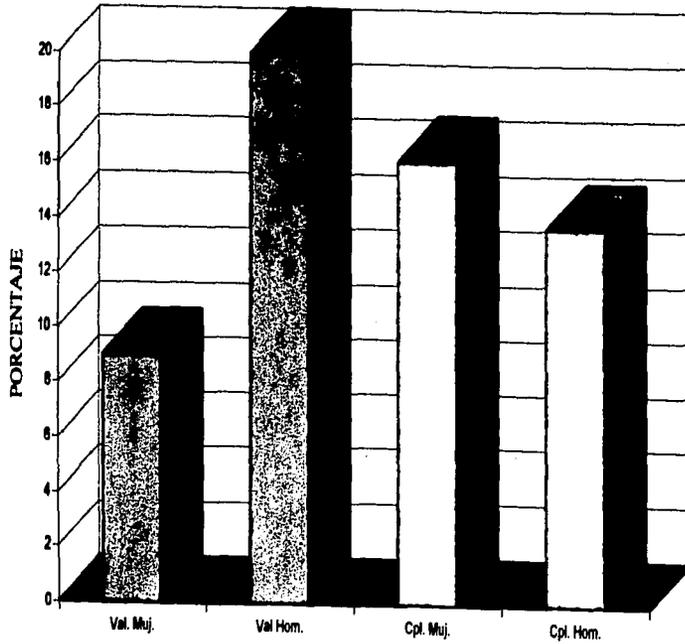
El Captopril fué menor tolerado en relación al Valsartán se presentó palpitaciones en un 9% (n1), mareo en un 27% y asintomáticos 64%. Cabe señalar presencia de gastritis en 2 pacientes considerado como efecto secundario menor, no hubo diferencias en el comportamiento de la frecuencia cardiaca o el peso corporal al igual que en el grupo Valsartán. (fig. 3)

No se reportaron casos de retiro abrupto de los fármacos, así mismo en ambos grupos no hubo modificaciones en las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos, glucosa, ácido úrico y biometría hemática. Así mismo sin modificación enzimática.

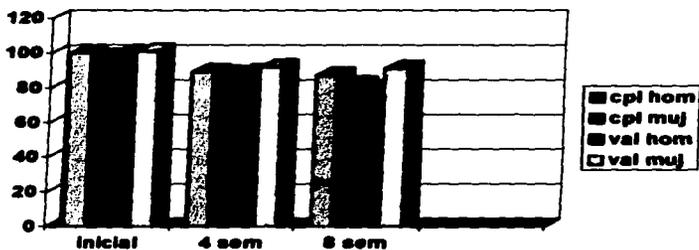
La eficacia de Valsartán como hipotensor no observó diferencia estadísticamente significativa en relación al efecto hipotensor del grupo Captopril, así mismo no hubo diferencias significativas en relación a sexo. (Fig. 4 Y 5).

No se reportó ningún caso de hipotensión postural, así mismo no hubo ningún caso de hipertensión refractaria al retiro del medicamento.

EFICACIA



Resultados en TAM captopril vs valsartan



TOLERABILIDAD VALSARTAN (N = 11)

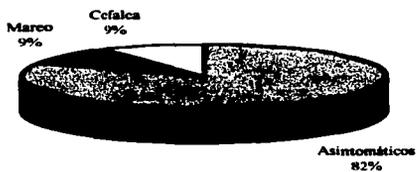


FIG. 2

TOLERABILIDAD CAPTOPRIL (N = 11)

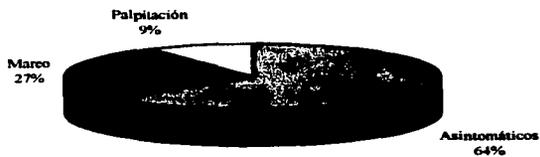


FIG. 3

DISCUSIÓN

Debido a la importancia trascendental del estudio continuo en la terapéutica de la hipertensión arterial sistémica, considerada como problema de salud pública a nivel mundial y que tienen una incidencia nacional aproximada al 20%; el ensayo de nuevas formas terapéuticas para controlarla es de un impacto trascendental. El fármaco en estudio ha demostrado ser útil bloqueando selectivamente los receptores AT₁ de AII, sin importar el origen de ésta última no existiendo efectos sobre bradiquinina o sustancia P, teniendo ventajas al asociarse con menor frecuencia de complicaciones como edema angioneurótico o tos⁶⁻¹¹.

El propósito fundamental del presente estudio fué analizar la tolerabilidad de Valsartán así como su seguridad. Los resultados al respecto evidencian que Valsartán es tolerado de forma adecuada, incluso superior a Captopril. Mostró ser un fármaco seguro sin efectos secundarios graves.

La eficacia valorada por el efecto hipotensor, no presentó diferencia estadísticamente significativa para ambos grupos; sin embargo, se observó una tendencia hipotensora más eficaz en el grupo Captopril. Lo anterior de acuerdo con publicaciones previas en estudios de fase II y con estudios realizados con Losartán (fármaco del mismo grupo) se demuestran, características similares¹²⁻¹⁸.

En la actualidad se han descrito hasta siete diversos receptores asociados a AII⁶⁻⁸. El receptor AT₁ es el que se ha asociado hasta el momento con mayor efecto vascular; así mismo existen ventajas teóricas al bloquearlo específicamente ya que es responsable de prácticamente todas las acciones conocidas de AII principalmente en regulación de TA (vasoconstrictor potente), favorece retención de Sodio, estimula la secreción de Andosterona, libera Arginina-vasopresina y regula la sed¹⁻². Además actualmente existe un campo muy amplio en la investigación del efecto de este grupo de fármacos sobre la regulación y modificación en los patrones de colágeno; amplio campo de estudio en remodelación miocárdica; hasta el momento sólo reportes de estudios en fase uno.

Limitaciones

A pesar de ser un estudio aleatorizado de grupos paralelos, existe la limitante de sólo reportarse la casuística de nuestro hospital, no siendo el tamaño de la muestra el adecuado para determinar una conducta; habrá de esperarse el resultado del estudio a nivel mundial a concentrarse en Basilea, Suiza.

CONCLUSIONES

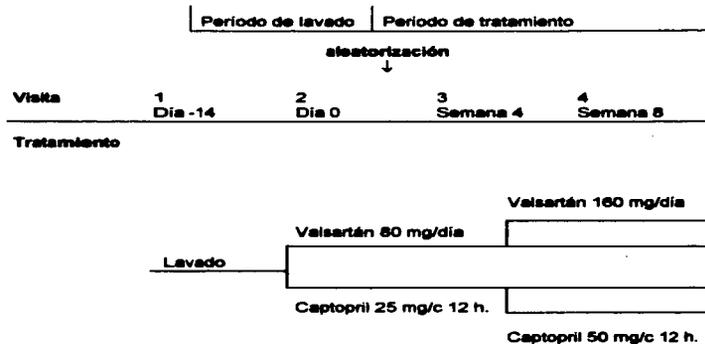
- Los pacientes portadores de hipertensión arterial sistémica de leve a moderada tratados con Valsartán fué mejor tolerado que el grupo Captopril.
- La evolución clínica al valorar la eficacia del efecto hipotensor fué similar en ambos grupos siendo ésta repuesta en todos los casos secundaria al uso de Valsartán o Captopril.
- Valsartán demostró ser un fármaco seguro sin efectos secundarios graves a dosis de 80 a 160 mg. en monodosis-día.

BIBLIOGRAFIA

1. Dueñas C. Los sistemas renina-angiotensina. En Arriaga J, Marcuschamer J. Inhibidores de la ECA. Un decenio de experiencia clínica. México, D. F., Méx., Interamericana-McGraw-Hill, 1994;p.29-49.
2. Dzau V. Vascular renin-angiotensin system and vascular protection. *J Cardiovasc — Pharmacol* 1993;22(Suppl 5):S1-S9.
3. Navarro J. Mecanismos de acción de los inhibidores de la ECA. En Arriaga J, Marcuschamer J. Inhibidores de la ECA. Un decenio de experiencia clínica. México, D. F., — Méx., Interamericana-McGraw-Hill, 1994;p.51-65.
4. Auch-Schwelk W, Kuchenbuch C, Claus M, et al. Local regulation of vascular tone by bradykinin and angiotensin converting enzyme inhibitors. *Eur Heart J* 1993;14(Suppl I): 154-160.
5. Fletcher A, Palmer A, Bulpitt C. Cough with angiotensin converting enzyme inhibitors: how much of a problem?. *J Hypertens* 1994;12(Suppl 2):S43-S47.
6. Kang P, Landau A, Eberhardt T, Frishman W. Angiotensin II receptor antagonists: A new approach to blockade of the renin-angiotensin system. *Am Heart J* 1994;127: — 1388-1401.
7. Zhang J, Pfaffendorf M, van Zwielen P. Effect of various angiotensin receptor antagonist on cardiovascular responses to angiotensin II in pithed rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24:108-113.
8. Timmermans P, Wong P, Chiu A, Herblin W, et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993;45:205-251.
9. Timmermans P, Carini D, Chiu A, et al. Angiotensin II receptor antagonists. From discovery to antihypertensive drugs. *Hypertension* 1191;18(Suppl III):III-136-III-142.
10. Dzau V, Mukoyama M, Pratt R. Molecular biology of angiotensin receptors: target for drug research?. *J Hypertens* 1994;12(Suppl 2):S1-S5.
11. Smith R, Timmermans P. Human angiotensin receptor subtypes. *Curr Op Nephrol — Hypertens* 1994;3:112-122.
12. Investigator's Brochure. CGP 48,933 (valsartan). Ciba-Geigy, ed. 8. Basilea, Suiza. Dic. 1994;p.1-52, (contiene 64 referencias internas).
13. Golberg M, Tanaka W, Barchowsky A, et al. Effects of losartan on blood pressure, plasma renin activity, and angiotensin II in volunteers. *Hypertension* 1993;21:704-713.
14. Gansevoort R, Zeeuw D, Shahinfar S, et al. Effects of the angiotensin II antagonist losartan in hypertensive patients with renal disease. *J Hypertens* 1994;12(Suppl 2): S37-S42.
15. Golberg M, Bradstreet T, McWilliams E, et al. Biochemical effects of losartan, a non-peptide angiotensin II receptor antagonist, on the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients. *Hypertension* 1995;25:37-46.
16. Burnier M, Weeber B, Brunner H. The advantages of angiotensin II antagonism. *J — Hypertens* 1994;12(Suppl 2):S7-S15.
17. Comité de Investigación de la Asociación Nacional de Cardiólogos de México. Navarro J. (coordinador). Respuesta terapéutica de la combinación captopril-hidroclorotiazida en pacientes mexicanos con hipertensión arterial. *Rev Mex Cardiol* 1995;6:13-22.
18. Comité de Investigación de la Asociación Nacional de Cardiólogos de México. Navarro J, Rodríguez J. (coordinadores). Tratamiento antihipertensivo y calidad de vida. — Estudio clínico en pacientes mexicanos. *Rev Mex Cardiol* 1995;6:117-129.
19. I Consenso Nacional de Hipertensión arterial. *Rev Mex Cardiol* 1995;6(Supl):S5-S60.

Anexo 1

Diagrama del estudio



Anexo 2

Fármacos que recibirá el enfermo e instrucciones para tomarlo

Entrega por paciente				
Visita	Empaque	Forma	Medicamento (Dosis)	Instrucciones
Período de lavado				
Visita 1	ninguno	ninguno	ninguno	ninguno
Tratamiento activo				
Visita 2 Nivel de dosis 1	1 paquete con 1 frasco (7 cápsulas/diario)	35 cápsulas	valsartan 80 mg	Tomar una cápsula al día a las 8 p.m.
Visita 2 Nivel de dosis 1	1 paquete con 5 blister (14 tabletas/diario)	70 tabletas	captopril 25 mg	Tomar 2 tabletas al día: 1a. tableta a las 8 a.m., 2a. tableta a las 8 p.m.
Visita 3 Nivel de dosis 1	1 paquete con 1 frasco (7 cápsulas/diario)	35 cápsulas	valsartan 80 mg	Tomar 1 cápsula al día a las 8 p.m.
Visita 3 Nivel de dosis 1	1 paquete con 5 blister (14 tabletas/diario)	70 tabletas	captopril 25 mg	Tomar 2 tabletas al día: 1a. a las 8 a.m., 2a. a las 8 p.m.
Visita 3 Nivel de dosis 2	1 paquete con 1 frasco (7 cápsulas/diario)	35 cápsulas	valsartan 160 mg	Tomar 1 cápsula al día a las 8 p.m.
Visita 3 Nivel de dosis 2	1 paquete con 5 blister (14 tabletas/diario)	70 tabletas	captopril 50 mg	Tomar 2 tabletas al día: 1a. a las 8 a.m., 2a. a las 8 p.m.

Anexo 3

Cronograma del estudio

Período	Llaves				Tratamiento			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Inicio/Fin	Día -1a	Día 0	Semana 4	Semana 8				
Consentimiento por escrito	X							
Datos personales	X							
Examen físico	X							
Historia clínica/ exámenes/ estudios concomitantes/ medicamentos concomitantes/ modificaciones del estilo de vida	X							
Criterio de inclusión/ no inclusión (revisión)	X	X						
Peso corporal	X	X	X	X				
Pulse	X	X	X	X				
Tensión arterial	X	X	X	X				
Efectos secundarios/efectos concomitantes		X	X	X				
Pruebas de laboratorio*	X							X
Férmacos en estudio			+	+			+	+
Fin de término		X**	X**	X**			X**	X**

* Mediciones adicionales de laboratorio en el momento que el investigador lo juzgue necesario

** - Si la TA diastólica es < 90 mm Hg se mantendrá el nivel de dosis 1

- Si la TA diastólica es ≥ 90 mm Hg se llevará al paciente al nivel de dosis 2

*** Sólo se llenará en caso de prematura

+ Suministro del medicamento en estudio

± Fecha/fr. en que tomó la última dosis del medicamento y la cantidad de medicamento que se regresó

Anexo 4

Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Forma de autorización del estudio: para probar la eficacia y tolerabilidad de valsartán versus captopril, en enfermos con hipertensión arterial esencial leve, o moderada.

El(la) que suscribe : _____

Núm. de filiación, Instituto Mexicano del Seguro Social: _____

Recibí información suficiente sobre el estudio donde he sido invitado(a) a participar.

Se me notificó que el estudio está aprobado por el Comité Científico del Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI y por la Comisión Nacional de Investigación, Instituto Mexicano del Seguro Social.

En general y en lo particular, no tengo dudas al respecto. Se me explicó sobre las ventajas, desventajas, riesgos y la posibilidad de presentar algún(os) efecto(s) secundario(s).

Estoy enterado(a) sobre el efecto general de los fármacos en estudio, uno de ellos ampliamente utilizado en forma rutinaria; el otro (valsartán), se me notificó que ha sido probado en varios estudios, con buenos resultados, en el mercado hay uno del mismo grupo, que se utiliza con éxito.

En caso de cursar con alguna molestia, he sido orientado(a) para acudir con alguno de los médicos responsables del estudio.

Por otro lado, se me hizo saber, que si por alguna razón decido no continuar con el estudio, no se traducirá en menoscabo de mi atención en ninguna de las clínicas y hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Atentamente

_____ **firma**

a _____ de _____ de 1998

TESTIGOS

_____ **nombre y firma**

_____ **nombre y firma**

Otro Hospital participante en México: 1o. de Octubre, ISSSTE

Enfermos por hospital: 55

Número de visitas (consultas) por enfermo: cuatro, total del grupo: 220

Exámenes de laboratorio (inicio y final): **biometría hemática completa**
plaquetas
pruebas de función hepática
química sanguínea: glucosa, urea, creatinina y
ácido úrico
examen general de la orina

M. Sánchez

Dr Rubén Argüero Sánchez
Director hospital de cardiología
CMN Siglo XXI

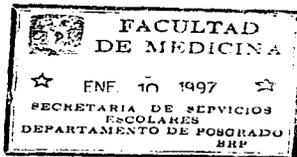
A. Olivares

Dr Armando Mansilla Olivares
Jefe de Enseñanza e Investigación
Cardiología CMN SXXI



HOSP. DE CARDIOLOGIA
C.M.H. SIGLO XXI
DIV. DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION.

D. Kadluyik
Dr David Skromne Kadluyik
Profesor titular del curso de
cardiología de postgrado.





Dr José Navarro Robles
Jefe de urgencias y consulta externa
cardiología CMN SXXI
(Revisor de tesis)