



ISSSTE

INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO DEL ÁREA DE LA SALUD
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

“Eficacia del uso de calcioantagonistas en el tratamiento sintomático y sus cambios fisiológicos valorados por ecocardiografía en pacientes con flujo lento coronario, en derechohabientes del Hospital Regional ISSSTE, Puebla”

Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en:

Cardiología

Presenta:

Dra. Itzel Atziry Martínez Pineda

Asesor metodológico:

MD PhD José Luis Gálvez Romero

Directores de tesis:

Dr. Erick Alberto Canché Bacab

H. Puebla de Zaragoza. Febrero de 2024.



BUAP

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento es principalmente para los pilares de mi bienestar emocional, apoyo psicológico y económico; mis padres y mis hermanos, que se han esforzado por no dejarme caer nunca y me alientan cada día para ser mejor persona, profesionista y un gran ejemplo a seguir.

A mis profesores. Gracias a su exigencia académica y constante estimulación, me han guiado a ser, además de un excelente elemento con las habilidades y conocimientos necesarios para desempeñarme de manera excelente; un médico que sabe ejercer con ética y profesionalismo.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	II
ÍNDICE	III
1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. ANTECEDENTES	3
A) ANTECEDENTES GENERALES	3
A.1) Cardiopatía isquémica	Error! Bookmark not defined.
A.2) Flujo lento coronario	Error! Bookmark not defined.
B) ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	4
B.1) Eficacia de calcioantagonistas para aumentar el flujo diastólico coronario	Error! Bookmark not defined.
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
A) PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	Error! Bookmark not defined.
5. OBJETIVOS	6
A) OBJETIVO GENERAL	6
B) OBJETIVOS ESPECÍFICOS	7
6. MATERIAL Y MÉTODOS	7
A) TIPO DE ESTUDIO	7
B) CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	7
C) UBICACIÓN ESPACIOTEMPORAL	7
D) ESTRATEGIA DE TRABAJO	7
E) Marco muestral.....	8
E.1) Población fuente	8

E.2)	Población elegible.....	8
F)	CRITERIOS DE SELECCIÓN	8
F.1)	Criterios de inclusión	8
F.2)	Criterios de exclusión	9
F.3)	Criterios de eliminación	9
G).	DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO.....	9
H)	TAMAÑO DE LA MUESTRA	9
J).	DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	10
J.1)	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	12
7.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	12
8.	RESULTADOS	12
9.	DISCUSIÓN	21
10.	CONCLUSIONES.....	23
11.	REFERENCIAS	25
12.	ANEXOS.....	27
12.1.	CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	27

1. RESUMEN

Introducción: El flujo lento se define como la disminución en la velocidad del paso de sangre a las arterias coronarias, asociado a vasos sin lesiones ateromatosas significativas. Se han estudiado diferentes teorías, para explicar su origen; la más aceptada hace referencia al daño endotelial, secundario a diferentes factores de riesgo cardiovascular. Así mismo, se ha demostrado que el uso de fármacos como calcioantagonistas mejora la fisiología coronaria, disminuye cambios electrocardiográficos y mejora sintomatología.

Objetivo: Determinar la utilidad de los calcioantagonistas en la enfermedad de flujo lento coronario a través de la medición del flujo diastólico de la coronaria descendente anterior a los tres meses de su aplicación.

Material y métodos: En el periodo de marzo 2022 a febrero 2023, se analizaron 40 pacientes, con trastorno de flujo lento coronario, evidenciado por cateterismo cardiaco, este último fue realizado en aquellos que presentaron prueba de estratificación positiva para isquemia, los resultados fueron analizados con prueba de Wilcoxon para grupo pareado antes y después, también se empleó ANOVA Y Kolmogorow Smirnof. considerando como resultado significativo y valor de $P < 0.05$.

Resultados: Se analizaron 40 pacientes, de los cuales hubo una distribución del 50% entre hombres y mujeres con una edad media de 63.3 ± 1.7 . De los factores de riesgo cardiovascular asociados a este trastorno, los más representativos fueron la presencia de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica ($p=0.001$). La velocidad de flujo diastólico de la arteria descendente anterior presentó una mejoría al final del estudio con 27.7 cm/s . ($p=0.001$). Así mismo, velocidades de la onda S, evaluada en diferentes regiones del territorio de la arteria descendente anterior, presentó una mejoría significativa con un promedio de $7 \pm 0.2 \text{ cm/s}$ ($p= 0.001$).

Conclusión: El uso de calcioantagonistas en trastorno de flujo lento coronario, mejora parámetros ecocardiográficos relacionados con isquemia y disfunción diastólica.

2. INTRODUCCIÓN

Los trastornos del flujo lento coronario corresponden a un grupo de afecciones funcionales en las que el paso de la sangre a través de las arterias coronarias que nutren al corazón se torna lento en comparación con las arterias sanas, esto siempre asociado a ausencia de lesiones oclusivas, como trombo o placa aterosclerótica. No obstante, ambas condiciones condicionan un proceso isquémico, ante la disminución de aporte sanguíneo al territorio afectado, resaltando que, en la primera, se debe enfermedad microvascular secundaria a lesión endotelial, que es perpetuada por descontrol de factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, sobrepeso, tabaquismo **(Mukhopadhyay, 2017)**.

La prevalencia de esta patología no está bien definida, diversas publicaciones arrojan una estimación a nivel mundial que va del 1 al 7%, sin embargo, no hay reportes estadísticos a nivel nacional y/o local. Por, lo cual este estado además de aportar una herramienta de evaluación no invasiva, para el seguimiento de la respuesta terapéutica, tendrá un impacto estadístico, en documentar esta condición en población del Estado de Puebla, así como la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular. Además tendrá un impacto en el implemento temprano de medidas, higiénico - dietéticas y farmacológicas, para la disminución del daño endotelial, y así, evitar o retrasar la formación de lesiones o placas significativas, con alto riesgo de producir síndromes coronarios agudos **(Beltrame, 2017)**.

3. ANTECEDENTES

A) ANTECEDENTES GENERALES

A.1) Cardiopatía Isquémica y flujo lento coronario

Existe evidencia de que la presencia de isquemia clínicamente manifestada como angina, en contexto de un paciente con múltiples factores de riesgo cardiovascular no solo es causada por lesiones coronarias obstructivas significativas. Esta condición puede estar relacionada por la presencia de enfermedad microvascular, documentada por pruebas de estratificación de isquémica y manifestada en angiografía coronaria por flujo lento coronario.

Se define “fenómeno de flujo lento coronario” o “síndrome Y” al hallazgo de la disminución de la opacificación y velocidad de flujo coronario en estudio angiográfico, sin evidencia de lesiones obstructivas significativas y representa una patología relacionada con resistencia por enfermedad microvascular **(Chikezie et al, 2018)**. La evaluación angiográfica de la disminución de la velocidad de flujo a través de las arterias coronarias, se realiza mediante una reducción de la escala trombolisis en infarto miocárdico (TIMI) en grado 2 o menor, en uno o más vasos epicárdicos **(Beltrame et al, 2013)**.

Como se mencionó previamente, su prevalencia de esta patología no está bien definida, e incluso se cree que varía de acuerdo con ciertas publicaciones. La prevalencia reportada en un estudio de Hawkins y colaboradores fue de 5.5% **(Finley, 2012)** algunas otras la estiman en un rango que va del 1% hasta el 7%. Esta entidad tiene alto impacto en población portadora de enfermedad arterosclerótica; con enfermedad microvascular o disfunción endotelial asociada.

La etiología específica no está bien definida, sin embargo, existen teorías sobre su origen dentro de las cuales resalta el papel de la disfunción microvascular, la cual ha ya ha sido documentada por biopsia de ventrículo izquierdo y derecho, así como estudios angiográficos y de fisiología coronaria. A nivel macroscópico se puede encontrar edema celular, daño capilar, aterosclerosis, inflamación, hipertrofia fibromuscular y degeneración endotelial. Así mismo, se ha evidenciado la presencia de marcadores de inflamación y daño endotelial como la IL-1, neuropéptido Y, por lo cual se ha denominado a esta condición como “síndrome Y”. **(Paul LC, 2007)**.

La afección de las arterias coronarias, suele ser generalizada, sin embargo, la más involucrada es la descendente anterior hasta en un 50%, seguida de la coronaria derecha hasta en un 28% y finalmente la circunfleja en menos del 20% (**Beltrame, 2002**) Un gran error médico radica en que se sigue considerando como coronariografía “normal o sin lesiones” denominándolo como dolor torácico sin lesiones coronarias significativas, a pesar de evidenciar isquemia por estudios de estratificación miocárdica y sintomatología del paciente.

Como anteriormente se mencionó, el gold estándar para el diagnóstico, es la angiografía coronaria en asociación con estudios de fisiología coronaria donde se suele evidenciar un retraso en la opacificación de las arterias coronarias tras la aplicación de medio de contraste. Sin embargo, existen métodos no invasivos para el diagnóstico, que se equiparan a los resultados de fisiología coronaria realizada por cateterismo. Mediante ecocardiografía transtorácica Doppler, se puede evaluar patrones de flujo diastólico de las arterias coronarias, cuya limitación es la técnica para la realización, ya que requiere de un operador experto, de estas, la de mayor facilidad de adquisición es la descendente anterior (cuya velocidad y evaluación es factible en 98% de los pacientes, 90% para la arteria coronaria derecha y el 80% en el caso de la arteria circunfleja), ésta valoración ha demostrado utilidad, en seguimiento a largo plazo en la evaluación de respuesta al tratamiento.

B) ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Existen diferentes opciones terapéuticas en la actualidad, dentro de las estrategias farmacológicas las que han mostrado mayor eficacia en reducción de síntomas, y disminución de los efectos provocados por la enfermedad microvascular, son los calcio – antagonistas en asociación con estatinas. La respuesta más clara y, por tanto, la generalmente evaluada es la disminución de sintomatología, sin embargo, la evidencia objetiva, demostrada por métodos no invasivos y/o invasivos, es escasa (**Yilmaz H, 2007**).

La base fisiopatológica de la enfermedad de flujo lento coronario es la disfunción endotelial, con afección microvascular, por ello, se han realizado investigaciones con diferentes dianas a nivel vascular. Una de las alternativas es el uso de inhibidores de

la vía renina angiotensina aldosterona, ya que este al ser un potente vasoconstrictor, se ha propuesto que el bloqueo con IECAS, puede modular directamente el tono vascular coronario. Esto evidenciado en el estudio de Pauly et al, quienes realizaron un estudio doble ciego controlado, donde se comparó el uso de quinapril con placebo, en 13 mujeres con dolor torácico sin enfermedad coronaria obstructiva y flujo de reserva coronario disminuido, observando cambios positivos en este parámetro en el grupo de quinapril. Otras colaboraciones de Kanski y Motz mostraron mejora de parámetros de la prueba de esfuerzo **(Pauly. DF, 2011)**.

En relación con los bloqueadores de canales de calcio, se ha evidenciado que tienen la capacidad de disminuir el tono vascular, disminuyendo espasmos coronarios, con una mejora en la reserva de flujo coronario. Sutch y col. Realizaron un estudio de casos y controles de 16 pacientes, donde evaluaron el efecto del diltiazem vía endovenosa, en donde se demostró una disminución estadísticamente significativa de la resistencia de flujo coronario en pacientes con enfermedad microvascular. El uso de verapamilo, nifedipino, se han empleado en sujetos de estudio y ha demostrado una disminución en la resistencia coronaria, así como mejoría en la capacidad funcional, evaluada por prueba de esfuerzo **(Cannon, RO. 1985)**.

El empleo de estatinas también representa un impacto positivo, en la mejora de sintomatología, así como disminución de la resistencia coronaria que se ha asociado a sus ya conocidos efectos antiinflamatorios y antiateroscleróticos. Alrededor de 10 estudios han puesto a prueba dichas propiedades en pacientes con angina sin enfermedad coronaria obstructiva. Houghton y col. Evaluaron el uso de pravastatina, documentando una mejoría en el flujo de reserva coronario en un seguimiento a 6 meses con la limitante de ausencia de mejoría sintomática **(Houghton JL 2000)**, caso contrario en la evidencia del uso de calcio - antagonistas. Sin embargo, Nemes y col. Demostraron una relación proporcional entre el grado de dislipidemia y el empeoramiento del flujo de reserva coronario **(Nemesa. 2004)**, por lo que se recomienda adjuntar al tratamiento vasodilatador, estatinas de alta potencia por sus efectos pleiotrópicos.

Los estudios específicos para diltiazem han demostrado que el tratamiento con éste cuenta con una seguridad adecuada, con efectos adversos mínimos, y gracias a su

propiedad de liberación sostenida mejoran el flujo coronario, lo anterior evidenciado mediante clínica, mejoría de la capacidad funcional, disminución de sintomatología, esto asociado principalmente a su efecto vasodilatador en pacientes con espasmo coronario (**Werner, GS. 2002**).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El flujo lento coronario es una causa común, pero no considerada de isquemia, esto en ausencia de lesiones obstructivas significativas. Por lo cual existe evidencia sobre la asociación del tratamiento con calcio-antagonistas, como las estrategias farmacológicas, esta recomendación se basa en la existencia de evidencia de combinaciones farmacológicas probadas, dentro de las que cabe mencionar; anticoagulación en asociación con beta bloqueadores, calcio- antagonistas con o sin asociación con estatinas.

Estudios han demostrado y arrojado datos en relación a una mejoría subjetiva posterior al inicio de las combinaciones farmacológicas. Sin embargo, no existe evidencia objetiva sobre mejoría en algún término funcional – fisiológico, en tanto que, durante la evaluación funcional con estudios por ecocardiografía Doppler en análisis de las arterias coronarias se conocen datos objetivos sobre los parámetros basales a evaluar. Por otro lado, existen enfermedades ya conocidas en las cuales se ha evaluado alteraciones en los parámetros basales en el flujo diastólico de las arterias coronarias, así como su relación con la duración del ciclo cardiaco (duración de R-R).

En nuestro medio contamos con los recursos idóneos para determinar la utilidad de este medicamento, por lo cual nuestra pregunta de investigación a resolver es:

¿ Existen variaciones en las velocidades y duración diastólica del flujo coronario en pacientes con trastornos del flujo coronario; y estas pueden tener mejoría en pacientes bajo tratamiento con calcio antagonistas no dihidropiridínicos?

5. OBJETIVOS

A) OBJETIVO GENERAL

Determinar la utilidad de los calcioantagonistas en la enfermedad de flujo lento coronario a través de la medición del flujo diastólico de la coronaria descendente

anterior a los tres meses de su aplicación y su impacto en la clínica y funcionalidad de los pacientes.

B) OBJETIVOS ESPECÍFICOS

B.1) Determinar la prevalencia de cardiopatía isquémica asociada a enfermedad de flujo lento coronario

B.2) Determinar la eficacia de tratamiento con calcioantagonistas en enfermedad del flujo coronario

B.3) Evaluar la utilidad del ecocardiograma Doppler transtorácico para la medición de flujo diastólico de la arteria descendente anterior

6. MATERIAL Y MÉTODOS

A) TIPO DE ESTUDIO

Estudio comparativo

B) CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Por el objetivo general: comparativo

Por la maniobra del investigador: observacional.

Por el número de mediciones de las variables: longitudinal.

Por la recolección de la información: prospectivo

Por la fuente de la información: prolectivo.

Por la conformación de los grupos: homodémico.

Por el número de unidades participantes: unicéntrico.

C) UBICACIÓN ESPACIOTEMPORAL

El presente estudio fue llevado a cabo por el servicio de Cardiología, en colaboración de los servicios de Hemodinamia y Ecocardiografía del Hospital Regional del ISSSTE Puebla, ubicado sobre la avenida 14 Sur número 4336, Colonia Jardines de San Manuel, código postal 72570, H. Puebla de Zaragoza, Puebla.

D) ESTRATEGIA DE TRABAJO

Se revisaron todos los casos pertenecientes al Hospital Regional ISSSTE Puebla, con diagnóstico cardiopatía isquémica, evidenciada por prueba de estratificación miocárdica. Con la prueba positiva aunada a factores de riesgo cardiovascular y riesgo

pretest, los pacientes fueron sometidos a cateterismo cardiaco con hallazgo de flujo lento coronario en ausencia de lesiones angiograficas significativas.

Dicho grupo de pacientes fue sometido tres mediciones de flujo diastólico de la arteria descendente anterior, mediante ecocardiografía transtorácica; espaciadas temporalmente de la siguiente manera; una medición basal, posteriormente se iniciaba tratamiento con calcioantagonistas no dihidropiridinicos (Diltiazem 30 mg c/ 12) seguido de una segunda medición al mes de tratamiento y finalmente, mediciones a los tres meses de tratamiento.

Se integró una base de datos específica para el protocolo bajo el principio de confidencialidad donde fueron registrados los datos obtenidos de los participantes.

E) MARCO MUESTRAL

E.1) Población fuente

Pacientes derechohabientes del Hospital Regional ISSSTE, Puebla, pertenecientes a la consulta externa de cardiología con diagnóstico de cardiopatía isquémica, evidenciada por prueba de estratificación miocárdica de inducción de isquemia y con evidencia de flujo lento coronario en ausencia de lesiones coronarias significativas.

E.2) Población elegible

Pacientes derechohabientes del Hospital Regional ISSSTE Puebla, ambos sexos, mayores de 18 años, con diagnóstico de cardiopatía isquémica, secundario a flujo lento coronario, sin lesiones angiográficas significativas, en tratamiento con calcioantagonistas no dihidropiridinicos.

F) CRITERIOS DE SELECCIÓN

F.1) Criterios de inclusión

- Pacientes derechohabientes del ISSSTE.
- Mayores de 18 años.
- Ambos sexos.
- Pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica documentada por estratificación miocárdica
- Flujo lento coronario evidenciado por coronariografia diagnóstica, sin lesiones significativas.

- En tratamiento con calcioantagonistas no dihidropiridínicos (diltiazem 30 mg vo c/12 hrs)
- Firma de consentimiento informado.

F.2) Criterios de exclusión

- Pacientes embarazadas, en puerperio o lactancia.
- Presencia de lesiones angiográficas significativas.
- Angioplastia con stents.
- Presencia de cardiopatía estructural
- Presencia de dispositivos cardíacos (marcapaso, desfibrilador o resincronizador).

F.3) Criterios de eliminación

- Abandono de tratamiento o pérdida durante el estudio.

G) DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO

Probabilístico aleatorizado simple.

H) TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para el cálculo de tamaño de muestra empleamos como antecedente al autor Beltrame, si la verdadera mejoría del flujo coronario en pacientes con flujo coronario lento, tras la ministración de diltiazem es del 55%, esto sin consideramos una probabilidad de error tipo I del 5% y una probabilidad de error tipo II del 10%, estudiamos un total de 40 pacientes.

I) DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

Variable	Definición operacional	Definición conceptual	Escala de medición	Valor	Instrumento de medición
Edad	Número de años de vida a partir del nacimiento	Tiempo que ha vivido una persona	Cuantitativa continua	Edad en años	Cuestionario
Genero	Características fenotípicas de hombre o mujer	Condición orgánica, masculina o femenina de los seres humanos	Categórica Nominal dicotómica	Hombre = 0 Mujer = 1	Cuestionario
Diabetes mellitus	Niveles de glucosa en sangre elevados. Evaluados por glucometría o laboratorio	enfermedad metabólica, que se caracteriza por hiperglucemia, como consecuencia de fallas en la secreción o acción de la insulina, o ambas.	Categórica Nominal Dicotómica	Si: 1 No: 0	Cuestionario
Hipertensión arterial sistémica	Niveles de presión sistólica y diastólica, superior a 120/80 mmhg a documentado por baumanometro	aumento de la resistencia vascular debido a vasoconstricción arteriolar e hipertrofia de la pared vascular que conduce a elevación de la presión arterial sistémica	Categórica Nominal Dicotómica	Si: 1 No: 0	Cuestionario
Dislipidemia	concentración elevada de lípidos (colesterol, triglicéridos o ambos) o una concentración baja de colesterol HDL	conjunto de enfermedades asintomáticas causadas por concentraciones anormales de las lipoproteínas sanguíneas	Categórica Nominal Dicotómica	Si: 1 No:0	Perfil lipídico
Tabaquismo	Consumo crónico y continuo de tabaco	Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo abusivo de tabaco	Categórica Nominal dicotómica	No = 0 Si = 1	Cuestionario

Alcoholismo	Ingesta crónica y continua de bebidas alcohólicas	Consumo crónico y continuado o al consumo periódico de alcohol que se caracteriza por un deterioro del control sobre la bebida, episodios frecuentes de intoxicación y obsesión por el alcohol y su consumo a pesar de sus consecuencias adversas	Categórica Nominal dicotómica	No = 0 Si = 1	Cuestionario
Obesidad	Índice de masa igual o mayor a 30 kg/m ²	acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud	Categórica Nominal dicotómica	No = 0 Si = 1	Calculo de IMC
Clase funcional	Capacidad física / funcional en términos de tolerancia a actividad física.	Disminución de flujo sanguíneo a tejido miocárdico	Categórica Nominal Dicotómica	No=0 Si= 1	Prueba inductora de isquemia
Flujo lento de la arteria descendente anterior	Disminución de la velocidad coronaria.	retraso en la opacificación de las arterias coronarias en ausencia de enfermedad oclusiva. En ecocardiografía reducción de la velocidad diastólica de las arterias coronarias.	Cuantitativa. Nominal.	Velocidad en cm/s.	Doppler de flujo de la arteria DA.

J) ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis descriptivo, las variables numéricas fueron expresadas en promedio y desviación estándar; mientras que las variables nominales fueron expresadas en frecuencias y porcentajes.

Para la estadística inferencial, empleamos prueba de Wilcoxon para grupo pareado antes y después; también empleamos ANOVA y Kolmogorov Smirnov. Para todas ellas consideramos como significativo un valor de $p < 0.05$.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo se apegó en todo momento a los estatutos establecidos por el código de Núremberg, en la autorización del participante mediante un consentimiento informado, en la declaración de Helsinki que establece la protección a personas vulnerables y en los tres principios básicos de la bioética: autonomía, respeto y beneficencia.

El protocolo fue evaluado y aceptado por los comités de investigación y ética en investigación del Hospital Regional ISSSTE, Puebla, con número de registro a nivel nacional: **202.2022**

8. RESULTADOS

Entre marzo de 2022 y diciembre 2023 se incluyeron a 40 pacientes: la media de edad de la muestra fue de 63.3 ± 1.7 . Del total de individuos, el 50% pertenecía al género femenino 50% al género masculino.

Dentro de las variables empleadas como factores de riesgo cardiovascular, se investigaron: obesidad, diabetes, hipertensión arterial sistémica, consumo de alcohol y tabaco, clase funcional de acuerdo a la clasificación de la New York Heart Association (NYHA). De total de pacientes, 15 (37.5%) tenían hábito de tabaco, un porcentaje similar para aquellos que ingerían alcohol con un total de 18 (45%) pacientes. Con relación a enfermedades cardiovasculares, 24 (60%) pacientes, eran portadores de hipertensión, 8 padecían de diabetes mellitus tipo 2 (20%) y 9 dislipidemia (22%). La obesidad, como variable de estudio importante, represento el 30% (12 pacientes), el resto de la población, fueron catalogados en sobrepeso y peso normal. De acuerdo

con la clase funcional, 21 pacientes (52%) se encontraba en NYHA I. Esos resultados están representados en la **tabla 1**.

Tabla 1. Variables sociodemográficas

Características cónicas	N:40	Frecuencia (%)
<u>Genero</u>		
-Hombre	20	50
-Mujer	20	50
<u>Tabaquismo</u>		
-Presente	15	37.5
-Ausente	25	62.5
<u>Alcoholismo</u>		
-Presente	18	45
-Ausente	22	55
<u>Hipertensión</u>		
-Presente	24	60
-Ausente	16	40
<u>Diabetes</u>		
-Presente	8	20
-Ausente	32	80
<u>Dislipidemia</u>		
-Presente	9	22.5
-Ausente	31	77.5
<u>Obesidad</u>		
-Presente	12	30
-Ausente	28	70
<u>Clase funcional (NYHA)</u>		
I	21	52.4
II	19	47.5

Se evaluó el riesgo que representan diferentes condiciones clínicas para el desarrollo de disfunción endotelial, que condiciona flujo lento y por consiguiente isquemia miocárdica, demostrando asociación entre dicha patología y la presencia de hipertensión arterial ($p= 0.001$), ésta relación fue similar para diabetes mellitus tipo 2, ($p=0.001$). A diferencia de otros resultados publicados el impacto de otros factores de riesgo como obesidad, dislipidemia, en nuestro estudio, no fueron estadísticamente significativos (tabla 2-2,1).

Tabla 2. Riesgo de isquemia (ondas de contracción postsistólica) asociado a factores de riesgo cardiovascular al primer mes de tratamiento

Características clínicas	Con isquemia n= 28 Fcia (%)	Sin isquemia n= 12 Fcia (%)	Valor de p	RR (IC 95%)
<u>Genero</u>				
-Hombre	15 (54)	5 (42)	0.5	0.61 (0.15-2.4)
-Mujer	13 (46)	7 (58)		
<u>Tabaquismo</u>				
-presente	12 (43)	3 (25)	1.1	2.2 (0.49-10.1)
-ausente	16 (57)	9 (75)		
<u>Alcoholismo</u>				
-Presente	12 (43)	6 (50)	0.2	0.75 (0.19-2.9)
-Ausente	16 (57)	6 (50)		
<u>Hipertensión arterial sistémica</u>				
-Presente	16 (57)	8 (66)	0.3	0.6 (0.16-2.7)
-Ausente	12 (43)	4 (34)		
<u>Diabetes mellitus tipo 2</u>				
-Presente	5 (18)	3 (25)	0.3	0.65 (0.12-3.3)
-Ausente	23 (82)	9 (75)		

<u>Dislipidemia</u>				
-Presente	6 (21)	3 (25)	0.6	0.81 (0.16-4.0)
-Ausente	22 (79)	9 (75)		
<u>Obesidad</u>				
-Presente	9 (32)	3 (25)	0.2	1.4 (0.3-6.5)
-Ausente	19 (68)	9 (75)		
<u>Clase funcional (NYHA)</u>				
-Clase I	13 (46)	8 (66)	0.2	2.3(0.5-9.4)
-Clase II	15 (54)	4 (34)		

Tabla 2.1 Riesgo de isquemia (ondas de contracción postsistólica) asociado a factores de riesgo cardiovascular al tercer mes de tratamiento

Características clínicas	Con isquemia n= 5 Fcia (%)	Sin isquemia n= 35 Fcia (%)	Valor de <i>p</i>	RR (IC _{95%})
<u>Genero</u>				
-Hombre	3 (60)	17 (48)	0.2	0.6 (0.03-4.2)
-Mujer	2 (40)	18 (52)		
<u>Tabaquismo</u>				
-presente	1 (20)	14 (40)	0.7	0.3 (0.03-3.7)
-ausente	4 (80)	21 (60)		
<u>Alcoholismo</u>				
-Presente	2 (40)	16 (46)	0.06	0.7 (0.1- 5.3)
-Ausente	3 (60)	19 (54)		
<u>Hipertensión arterial sistémica</u>				
-Presente	3 (60)	21 (60)	0.001	1 (0.14- 6.7)
-Ausente	2 (40)	14 (40)		
<u>Diabetes mellitus tipo 2</u>				

-Presente	1 (20)	7 (20)	0.001	1 (0.96-10.4)
-Ausente	4 (80)	28 (80)		
<u>Dislipidemia</u>				
-Presente	2 (40)	7 (25)	1	2.6 (0.37-19.1)
-Ausente	3 (60)	28 (75)		
<u>Obesidad</u>				
-Presente	2 (40)	10 (29)	0.2	1.6 (0.2-11.5)
-Ausente	3 (60)	25 (71)		
<u>Clase funcional (NYHA)</u>				
-Clase I	2 (40)	19 (54)	0.3	1.7 (0.2-12)
-Clase II	3 (60)	16 (46)		

Una de utilidades o herramientas que se pueden emplear en ecocardiografía para evaluar de manera indirecta en términos funcionales para determinar la presencia de isquemia es la aparición de ondas de contracción post-sistólica, evidenciadas en la evaluación por doppler tisular, en este escenario, se ha demostrado una fuerte correlación con la presencia de isquemia y la aparición de dichas ondas. Por lo cual, se decidió emplear esta herramienta diagnóstica, para corroborar isquemia evidenciada en estudios de estratificación. Del total de la muestra el 70% en la medición basal, tenía datos indirectos de isquemia mediante esta determinación, este porcentaje presentó una regresión a lo largo del tiempo con una prevalencia de 42.5% al primer mes de tratamiento y de tan solo 12.5% al tercer mes, con un ORP (razón de momios de la prevalencia) de 2.5 (IC 95% 1.6-4), con base en lo anterior demostrando el impacto positivo del uso de calcioantagonistas, en la mejora del flujo coronario. **(Tabla 3)**

Tabla 3. Presencia de onda de contracción postsistólica, en relación a tratamiento

Onda de Contracción postsistólica	N° de pacientes	Frecuencia (%)
-----------------------------------	-----------------	----------------

Medición basal		
-Presente	28	70
-Ausente	12	30
Primer mes de tratamiento		
-presente	17	42.5
-ausente	23	57.5
Tercer mes de tratamiento		
-presente	5	12.5
-ausente	35	87.5

Finalmente, en la evaluación de parámetros hemodinámicos que corroboran la presencia de disminución de flujo coronario asociado con isquemia, empleamos variables como el flujo diastólico de la arteria descendente anterior, y la velocidad de la onda sistólica de la valoración tisular (onda “S”) en los tres segmentos de la región anteroseptal. De los cuales se observó en el primer parámetro, un aumento significativo a lo largo del tiempo, siendo como medición basal $22.4 \text{ cm/s} \pm 0.3$ (disminuida con un valor de normalidad de 25 cm/s) y al final del tercer mes de tratamiento $27.7 \pm 0.4 \text{ cm/s}$ ($p=0.001$).

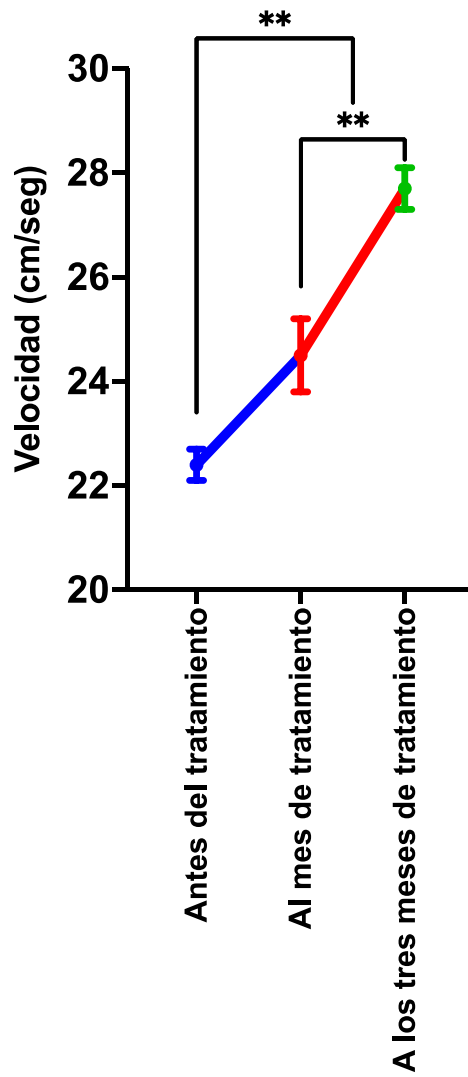
La velocidad de la onda “s” (que traduce disfunción contráctil regional) presentó elevaciones positivas a lo largo del estudio, en las tres áreas estudiadas (apical anterior, anteroseptal medial, y anteroseptal basal) teniendo como valores mínimos de $4.1 \pm 0.19 \text{ cm/s}$ en las mediciones iniciales, siendo la región basal anteroseptal, la más afectada; mientras que al final del estudio los valores se situaron en 7 ± 0.2 con una mejoría estadísticamente significativa ($p=0.001$) (**tabla 4, grafico 1, grafico 2**).

Tabla 4. Evolución de parámetros ecocardiográficos de flujo lento con tratamiento calcioantagonista.

Variables	N: 40	N: 40	N: 40	

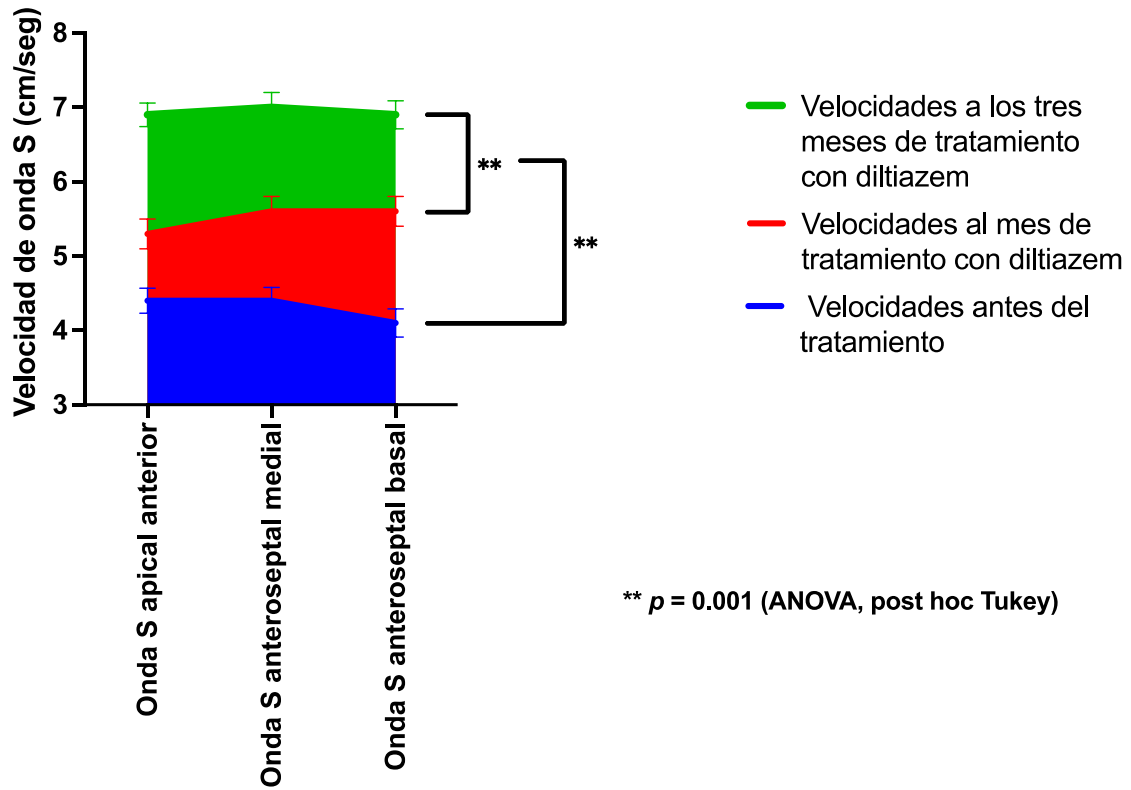
	Medición basal (Media + DE)	Mes de tratamiento (media + DE)	Tercer mes de tratamiento (media + DE)	Valor de P
Flujo de arteria descendente anterior cm/s	22.4 ± 0.3	24.5 ± 0.7	27.7 ± 0.4	0.001
Vel. De onda S apical anterior cm/s	4.4 ± 0.17	5.3 ± 0.2	6.9 ± 0.16	0.001
Vel. De onda S anteroseptal medial cm/s	4.4 ± 0.18	5.6 ± 0.2	7 ± 0.2	0.001
Vel. De onda S anteroseptal basal cm/s	4.1 ± 0.19	5.6 ± 0.2	6.9 ± 0.19	0.001

Gráfico 1. Evolución de la velocidad de flujo diastólico de la coronaria descendente anterior en pacientes con coronariopatía de flujo lento a los tres meses de tratamiento con diltiazem



n= 40
** $p= 0.001$ (ANOVA, pos hoc Tukey)

Gráfico 2. Evolución de la velocidad de la onda S en pacientes con coronariopatía de flujo lento a los tres meses de tratamiento con diltiazem Hospital Regional ISSSTE Puebla



9. DISCUSIÓN

La isquemia miocárdica, puede tener manifestaciones clínicas y angiográficas distintas, la más común es la obstrucción, mediada por una placa de ateroma; sin embargo, existen otras condiciones funcionales que son capaces de generar el mismo grado de isquemia que produce una lesión suboclusiva; esa condición se debe a enfermedad microvascular, que, asociada a diferentes factores de riesgo cardiovascular, condicionan daño endotelial.

Dentro de los factores de riesgo principales, se encuentran condiciones sociodemográficas como la edad, el género. De estas dos últimas, no representaron un riesgo para el desarrollo de disfunción endotelial, resultados equiparables a los publicados por Kumar et al. En donde no hubo diferencias significativas en el género y la edad para el desarrollo de flujo lento coronario **(Kumar, 2017)**. Así mismo, condiciones clínicas, como el consumo de tabaco, alcohol, sobrepeso, dislipidemia, hipertensión y diabetes mellitus tipo 2. Estos factores, se han estudiado en diferentes publicaciones, donde se corrobora el impacto de éstos para el desarrollo de disfunción endotelial; Saibal et al. Demostraron que el tabaquismo y un índice de masa corporal elevado, presentan una asociación independiente para el desarrollo de flujo lento coronario **(Saibal, 2017)**.

En nuestro estudio, estas variables no fueron estadísticamente significativas para el desarrollo de isquemia (tabaquismo, $p= 0.7$; obesidad $p= 0.2$). Por el contrario condiciones como diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica, presentaron una fuerte correlación ($p= 0.001$) para el desarrollo de isquemia, resultados similares con el estudio de Yilmaz et al. En donde se evidencio que los niveles elevados de glucosa, se asociaban de manera significativa con el desarrollo de flujo lento coronario **(Yilmaz,2008)**.

Una de las variables que se emplearon para correlacionar la presencia de isquemia documentada en estudio de estratificación con ecocardiograma fueron las ondas de contracción postsistolicas. Las ondas de contracción postsistolicas se deben a acortamientos sistólicos que ocurren durante el periodo de contracción insovolumica. Mereza et al. Demostraron la asociación que positiva que se encuentra entre la presencia de estas ondas e isquemia miocárdica **(Mereza 2009)**. Estos mismos

resultados fueron reflejados en nuestro análisis, presentándose en un 70% de los pacientes en las mediciones basales, previas al inicio de tratamiento, llegando a la etapa final del estudio con un porcentaje 12.5%, evidenciando una mejoría significativa en la perfusión miocárdica y por ende la ausencia de estas ondas tras el uso de calcioantagonistas.

Dentro de los parámetros de evaluación con ecografía doppler. El comportamiento del flujo diastólico de la coronaria descendente anterior, presentó un aumento lineal a lo largo del tiempo, con una mejoría estadísticamente significativa ($p= 0.001$) desde el primer mes del tratamiento, llegando a normalizarse en un alto porcentaje de la población, al final del estudio (**grafico 1**). Estos resultados fueron similares a los encontrados por Zayat et al. Donde demostraron una mejoría a los tres meses de tratamiento con calcioantagonistas; de las variables de disfunción diastólica evaluadas por ecocardiografía transtoracica, incluyendo el flujo diastólico de la arteria descendente anterior haciendo énfasis, que los resultados fueron reflejados a etapas tempranas del inicio de tratamiento (**Zayat 2021**).

La evaluación de la velocidad sistólica regional (onda S) presentó un incremento significativo, desde el primer mes de tratamiento, encontrando valores basales por debajo del punto de corte (5 cm/s); con una mejoría al final de tratamiento ($p= 0.001$). estos resultados fueron similares a los publicados por Rashid et al. En donde se demostró una mejoría de parámetros de evaluación sistólica y diastólica como reflejo del remodelado ventricular, en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea. Estos hallazgos se reflejaron en el estudio de Mahmoud et al. Donde se evidencio una correlación entre velocidades bajas de la onda S y la presencia de insuficiencia arterial coronaria (**Magamoud, 2020**).

No existe hasta el momento un tratamiento establecido para trastorno de flujo lento coronario, sin embargo, toda la evidencia apunta a favor del uso de calcioantagonistas, pudiendo estar asociada a antiagregantes plaquetarios y estatinas de alta potencia. En nuestro estudio, la administración de diltiazem 30 mg c/12 hrs, presentó resultados estadísticamente significativos en diferentes parámetros: la mejoría del flujo diastólico de la arteria descendente anterior, ausencia de ondas de contracción postsistolicas, como equivalente de isquemia y la mejoría de las velocidades sistólicas, a diferentes

regiones, en territorio de la arteria descendente anterior. Estos hallazgos fueron similares en la publicación de Ye Gu et al. Un estudio doble ciego aleatorizado, donde se evaluaron 80 pacientes con disfunción microvascular, sometidos a tratamiento con diltiazem; se demostró una mejoría en la sintomatología, mejor tolerancia al ejercicio, disminución de alteraciones electrocardiográficas y mejoría en la velocidad del flujo sanguíneo coronario **(Ye Gu 2012)**.

Pese a que, no contamos con un grupo control, la muestra de pacientes fue sometida a evaluaciones comparativas, arrojando resultados con significancia estadística a favor del uso de calcioantagonistas y el uso de ecocardiografía como herramienta de evaluación y seguimiento, siendo una limitante parcial, para otorgarle peso científico a la investigación.

El tratamiento con calcioantagonistas, siempre estuvo asociado al uso de aspirina y estatina y en algunos casos, al uso de bloqueadores del eje renina angiotensina aldosterona, sin embargo, el porcentaje de uso de este último fármaco, fue mínimo, logrando un tratamiento casi homogéneo.

Aun cuando, los resultados de nuestro método de diagnóstico y seguimiento, fueron positivos, es necesario someterlo a comparación, con un grupo control así como con otros métodos; por lo que se evaluará a los pacientes con pruebas de estratificación miocárdica, posterior al tratamiento y, en caso de ser necesario, nueva angiografía coronaria; con el fin de mostrar no inferioridad, de la ecocardiografía transtorácica como herramienta no invasiva.

10. CONCLUSIONES

Existe una asociación entre la presencia de cardiopatía isquémica y el trastorno de flujo lento coronario con un porcentaje alto, relacionado con factores de riesgo cardiovascular, siendo los más representativos, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica

El tratamiento con calcioantagonistas no dihidropidínicos, demostró una mejoría estadísticamente significativa en los parámetros ecocardiográficos al final del tercer mes de tratamiento.

La evaluación ecocardiográfica, presento una fuerte relación entre la mejoría de los parámetros evaluados y el tratamiento con calcioantagonistas, siendo esta una herramienta, no invasiva, fácil de reproducir, para el seguimiento de pacientes con trastorno de flujo lento coronario.

Conclusión general

El uso de calcioantagonistas demostró ser eficaz en la mejora de parámetros ecocardiograficos, relacionados con cardiopatía isquémica y disfunción sistólica, en pacientes con trastorno de flujo lento coronario.

11. REFERENCIAS

- Alvarez, C. Coronary Slow-Flow Phenomenon as an Underrecognized and Treatable Source of Chest Pain: Case Series and Literature Review. 2018 American Federation for Medical Research
- Beltrame JF, Ganz P. The coronary slow flow phenomenon. In: Kaski JC, Eslick GD, Merz CNB, eds. Chest Pain With Normal Coronary Arteries. A Multidisciplinary Approach. London, England: Springer-Verlag; 2013:101-117.
- Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon—a new coronary microvascular disorder. *Cardiology*. 2002;97:197-202.
- Cannon RO, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from smallvessel coronary artery disease and abnormal vasodilator reserve. *Am J Cardiol* 1985;56:242–6.
- Finley JJ, Savage MP. Coronary slow flow phenomenon: more than just an angiographic curiosity. *Interv Cardiol*. 2012;4: 337-347.
- Houghton JL, Pearson TA, Reed RG, et al. Cholesterol lowering with pravastatin improves resistance artery endothelial function: report of six subjects with normal coronary arteriograms. *Chest* 2000;118:756–60.
- Li L, Gu Y, Liu T, Bai Y, Hou L, et al. (2012) A Randomized, Single-Center Double-Blinded Trial on the Effects of Diltiazem Sustained-Release Capsules in Patients with Coronary Slow Flow Phenomenon at 6-Month Follow-Up. *PLoS ONE* 7(6): e38851. doi:10.1371/journal.pone.0038851
- LiL,GuY,LiuT,BaiY,HouL,etal. (2012)ARandomized,Single-CenterDouble-Blinded Trial on the Effects of Diltiazem Sustained-Release Capsule sin Patients with Coronary Slow Flow Phenomenon at 6-Month Follow-Up. *PLoSONE*7(6):e38851.doi:10.1371/journal.pone.0038851.
- Mahmoud, H.E.M., Sabra, A.M., Awad, M.S. and Hussein, A. (2020) Value of Pulsed Tissue Doppler Imaging in Predicting the Presence of Significant Coronary Artery Insufficiency. *World Journal of Cardiovascular Diseases*, 10, 305-312.

- McIvor ME, Undemir C, Lawson J, Reddinger J (1995) Clinical effects and utility of intracoronary diltiazem. *Cathet Cardiovasc Diagn* 35: 287–291.
- Meraza MAE, Aceves MR, Ixcamparij RC, Rodríguez MA y col. Detección de onda de contracción postsistólica positiva por Doppler tisular como indicador de enfermedad arterial coronaria. *Rev Esp Med Quir* 2009;14(4):179-84.
- Nemes A, Forster T, Gruber N, Csanady M. Coronary flow velocity reserve and indices describing aortic distensibility in patients after coronary angiography. *Int J Cardiol* 2004;96:29–33.
- Patricia A. Pellikka, MD, FASE, Chair, Adelaide Arruda-Olson, MD, PhD, FASE, Farooq A. Chaudhry, MD, FASE, Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* January 2020. Volume 33 Number 1.
- Paul LC, Jani D, Menete A, Mocumbi AO, Ferreira B. Coronary slow-flow phenomenon. *Cardiovasc J Afr.* 2007;18:385-386.
- Pauly DF, Johnson BD, Anderson RD, et al. In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: a double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J* 2011;162:678–84.
- Rashid H, El-Enien HA, Ibraheem M. The predictive value of tissue Doppler for left ventricular recovery and remodeling after primary percutaneous coronary intervention. *J Cardiol Curr Res.* 2014;1(6):159–164. DOI: 10.15406/jccr2014.01.00032.
- Werner GS, Lang K, Kuehnert H, Figulla HR (2002) Intracoronary verapamil for reversal of no-reflow during coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 57: 444–451.
- Yilmaz H, Demir I, Uyar Z. Clinical and coronary angiographic characteristics of patients with coronary slow flow. *Acta Cardiol.* 2008;63:579-584.

- Zayat, Ahmed & Abdelaziz, Mahmoud & Yousry, Ahmed & Ibrahim, Ismail. (2021). Evolution of Diastolic Dysfunction in Patients with Coronary Slow Flow Phenomenon and Acute Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction. Journal of Cardiovascular Imaging. 29. 10.4250/jcvi.2020.0185.

12.ANEXOS

12.1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: “Eficacia del uso de calcioantagonistas en el tratamiento sintomático y sus cambios fisiológicos valorados por ecocardiografía en pacientes con flujo lento coronario, en derechohabientes del Hospital Regional ISSSTE, Puebla ”

Información de la Investigación:

El flujo lento coronario se define como la disminución en la velocidad del paso de sangre a las arterias coronarias, asociado a vasos sin lesiones ateromatosas significativas. Se han estudiado diferentes teorías, una de ellas, hace referencia al daño endotelial, secundario a diferentes factores de riesgo cardiovascular. Así mismo se ha demostrado que el uso de fármacos como calcioantagonistas mejora aspectos fisiológicos coronarios, disminuye cambios electrocardiográficos y mejora sintomatología.

Existen múltiples reportes sobre el beneficio del uso de calcioantagonistas no hidropiridínicos en pacientes con esta patología, presentando una mejora clínica y angiográfica. El empleo de herramientas no invasivas como método de seguimiento, no está documentado de manera amplia sin embargo, las revisiones demuestran una mejora de los parámetros ecocardiográficos, sugestivos de isquemia, así como de evaluación diastólica y sistólica.

El objetivo del estudio será determinar la utilidad de los calcioantagonistas en la enfermedad de flujo lento coronario a través de la medición del flujo diastólico de la coronaria descendente anterior a los tres meses de su aplicación.

Se revisarán todos los casos pertenecientes al Hospital Regional ISSSTE Puebla, con diagnóstico cardiopatía isquémica, evidenciada por prueba de estratificación miocárdica. Con la prueba positiva aunada a factores de riesgo cardiovascular y riesgo pretest, los pacientes serán sometidos a cateterismo, en los que posteriormente se evidencie la presencia de flujo lento coronario en ausencia de lesiones angiograficas significativas.

Dicho grupo de pacientes será sometido a tres mediciones de flujo diastólico de la arteria descendente anterior, mediante ecocardiografía transtoracica; espaciadas temporalmente, una medición basal, posteriormente una al mes de tratamiento con calcioantagonistas no dihidropiridinicos (Diltiazem 30 mg al día) seguido de una tercera medición al tercer ms de tratamiento.

La participación en este estudio no presenta ningún riesgo extra a los ya evidenciados en revisiones previas sobre los efectos secundarios del tratamiento farmacológico, así como las complicaciones que se pueden presentar durante el cateterismo cardiaco, las cuales se presentan alrededor del 2%.

El beneficio del estudio es para documentar las ventajas de iniciar tratamiento con calcioantagonistas, como línea inicial, así como demostrar la ventaja de la ecocardiografía transtoracica como método de estudio no invasivo, para dar seguimiento a estos pacientes

El estudio tomara lugar en esta unidad hospitalaria (Hospital Regional ISSSTE Puebla) , en el periodo de marzo de 2022 y diciembre 2023

La decisión de participar o no en este protocolo de investigación es completamente voluntaria, puede rehusarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin necesidad de expresar las razones de su decisión y sin perder los beneficios que usted posee como derechohabiente del ISSSTE (Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado).

La información recabada en este estudio puede abarcar su nombre, edad, diagnóstico, peso y talla, toxicomanías, tratamientos y enfermedades asociadas.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio, ni tampoco recibirá un pago a cambio de su participación.

Investigador Responsable.

Nombre:

Tel. Cel.

e-mail:

Carta Consentimiento Informado

Yo _____ he sido invitado a participar en una investigación por la Dra. Itzel Martínez Pineda cuyo objetivo es determinar la utilidad de los calcioantagonistas en la enfermedad de flujo lento coronario a través de la medición del flujo diastólico de la coronaria descendente anterior a los tres meses de su aplicación.

También me han informado que recibiré de forma gratuita el medicamento otorgado por parte de la institución

Mi médico me dio una explicación clara y leí la información sobre la investigación. Tuve la oportunidad de hacer preguntas y mis dudas han sido resueltas. Acepto voluntariamente participar en este estudio y entiendo que tengo derecho a retirarme de la investigación, sin perder mis derechos como paciente de este hospital.

Nombre del participante: _____

Dirección: _____ Teléfono: _____

Firma del participante: _____ Fecha: día/mes/año

Nombre del Testigo 1: _____ Parentesco: _____

Dirección: _____ Teléfono: _____

Firma del Testigo 1: _____ Fecha: día/mes/año

En caso de ser necesaria notificación o bien representante legal.

Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____

Dirección: _____ Teléfono: _____

Nombre y firma de quien solicito el consentimiento: _____

AVISO DE PRIVACIDAD: La información registrada en el protocolo de estudio permanecerá bajo resguardo de los investigadores y únicamente será utilizada para el análisis estadístico.

Los participantes del estudio clínico tienen la facultad de retirarse de mismo sin que esto repercuta en la continuidad del tratamiento como derechohabiente del hospital.