

11236

16,
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

USO DE KETANSERINA TOPICA PARA ACELERAR
LA CICATRIZACION DE LACERACIONES DE LA
MUCOSA SEPTAL, ESTUDIO DOBLE CIEGO.

T E S I S
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
O T O R R I N O L A R I N G O L O G I A
P R E S E N T A :
DR. CARLOS ANTONIO VARGAS VALERIO

ASESOR DE TESIS: DR. BERNARDINO RICARDO SANCHEZ SANCHEZ



MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

NOVIEMBRE DE 1999

276231
276231



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

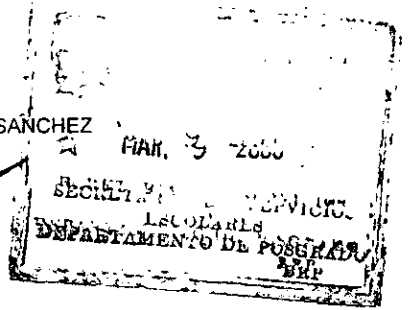
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. BERNARDINO RICARDO SANCHEZ SANCHEZ

ASESOR DE TESIS



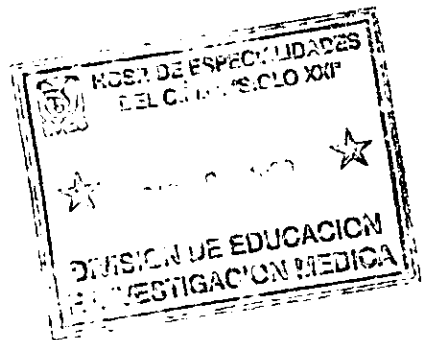
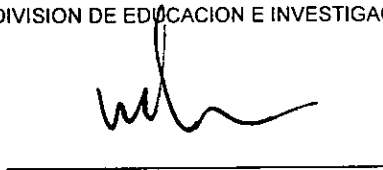
DR. ALEJANDRO MARTIN VARGAS AGUAYO

JEFE DEL SERVICIO Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE OTORRINOLARINGOLOGIA



DR. NIELS H. WACHER RODARTE

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA



INVESTIGADORES:

DR. RICARDO BERNARDINO SANCHEZ SANCHEZ

Otorrinolaringólogo adscrito al servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional SXXI, IMSS.

DR. CARLOS ANTONIO VARGAS VALERIO

Médico residente del cuarto año de Otorrinolaringología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional SXXI, IMSS.

DRA. ELSA ALVARADO COBARRUVIAS

Otorrinolaringóloga adscrita al servicio de Otorrinolaringología del Hospital General de Zona 1-A Los Venados, IMSS.

DR. FERNANDO NICOLAS GONZALEZ GONZALEZ

Otorrinolaringólogo adscrito al servicio de Otorrinolaringología del Hospital General de Zona 30, IMSS.

A Rosy, mi esposa
Quien me ha acompañado y apoyado en todo momento
y por que lleva consigo la felicidad más grande de este mundo,
Nuestro hijo.

A mis padres,
quienes a base de sacrificios me han dado en vida la mejor
de las herencias, mi formación como persona y como profesionista.
Por que con nada podré agradecerles todo lo que he recibido de ellos.
Dios los bendiga.

A mis hermanos Alfredo, Paty, y José Eduardo.
Por todo el apoyo y las palabras de aliento que
siempre recibí de ellos.

**Al Dr. Ricardo Bernardino Sánchez Sánchez
Mi asesor de tesis
Por el apoyo y amistad incondicionales proporcionados
durante mi formación como especialista.**

**A todos los médicos y profesores del servicio de Otorrinolaringología
Por dejarme aprender de su experiencia.**

**Mi más sincero agradecimiento a
la Dra Elsa Alvarado y el Dr Nicolás González
Por su participación y gran apoyo para la realización de este trabajo.**

Un agradecimiento muy especial a Laboratorios Janssen Farmacéutica
y al Dr Carlos Cobo por toda la ayuda proporcionada
para la realización de este trabajo.

**USO DE KETANSERINA TOPICA PARA ACELERAR LA
CICATRIZACION DE LACERACIONES DE LA MUCOSA SEPTAL,
ESTUDIO DOBLE CIEGO.**

INDICE

| | |
|--------------|----|
| Resumen | 3 |
| Abstract | 4 |
| Introducción | 5 |
| Metodología | 10 |
| Resultados | 12 |
| Discusión | 14 |
| Conclusiones | 16 |
| Figuras | 17 |
| Bibliografía | 20 |
| Anexos | 22 |

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue demostrar que el uso de ketanserina en ungüento al 2% acelera el cierre de laceraciones de la mucosa septal en pacientes sometidos a cirugía septal al compararla con placebo (polietilenglycol). Se realizó un estudio longitudinal, prospectivo, experimental y doble ciego con 16 pacientes operados de septumplastía o rinoseptumplastía que presentaran una lacetración de la mucosa septal. En cada paciente el tamaño de la laceración fue medida durante 5 días calculándose además el porcentaje de cierre y aplicándoles el ungüento de ketanserina o placebo. El promedio de las mediciones obtenidas fue comparado en tamaño y porcentaje en ambos grupos. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de *t* de Student para grupos independientes. El porcentaje promedio de cierre en las laceraciones al quinto día en el grupo control fue de 53.6% contra 65% en el grupo placebo. En conclusión, encontramos que no existe diferencia estadísticamente significativa entre la velocidad de cierre de las laceraciones de la mucosa septal en pacientes tratados con ungüento de ketanserina comparada con placebo.

ABSTRACT

The objective of this study was to show the use of ketanserina in ointment at 2% accelerate the closure of lacerations of septal mucosal in patients submitted to septal surgery compared with placebo ointment (polietilenglycol). We designed a longitudinal, prospective, experimental and double-blind study with 16 patients subjected to septoplasty or septorhinoplasty and presented laceration of the septal mucosal. In each patient, size of laceration was measured during 5 days, furthermore the percentage of closure calculated and ketanserina or placebo ointment applied. The average of the measurements obtained was compared in size and percentage in both groups. In the analysis statistical we use *t* Student's test for independent groups. Average percent of closure in the lacerations after 5 days in the control group was 53.6% versus 65% for placebo group. In conclusion, we found that don't exist difference statistically significant between the velocity of closure of septal mucosal lacerations in patients treated with ointment of ketanserina at compared with placebo.

INTRODUCCION

El presente trabajo está autorizado por el Comité Local de Investigación con el número de registro 107-98 y por la Comisión Nacional de Investigación Científica con el número de registro 98-716-0099.

La desviación del septum nasal es una de las principales causas de obstrucción nasal y la corrección quirúrgica del mismo es una operación que intenta mejorar la función mediante la eliminación de las anomalías anatómicas del cartilago septal y las estructuras relacionadas.

La técnica de resección submucosa del cartilago y hueso desviados fué reportada por Ingals (1882); Killian (1899) presentó una descripción precisa de la operación submucosa.(1) Cottle (1958) describe el abordaje "maxila-premaxila" como vía de acceso para la cirugía septal amplia.(2)

La mucosa nasal contribuye a la olfacción, al transporte de moco, humidificación y purificación del aire inspirado;(3) al comprometerse la integridad de la mucosa y quedar expuesto el cartilago, puede progresar fácilmente a una perforación septal. Tales perforaciones pueden ocasionar graves problemas para la función nasal. Por una parte la falta de soporte al septum ocasionada por una perforación condiciona a deformidades del dorso nasal, columela y septum membranoso, por otra parte al alterarse el flujo aéreo nasal se originan alteraciones tanto locales (epistaxis recurrente, obstrucción nasal por formación de costras, rinitis crónica y anomalías en la olfacción), como sistémicas (cefalea, alteraciones en el intercambio gaseoso por la insuficiente entrada de aire hacia los

pulmones debido a un círculo vicioso de entrada y salida de aire através de la perforación).

(4)

Entre las causas que pueden provocar una pérdida de la continuidad de la mucosa se encuentran las laceraciones traumáticas, principalmente secundarias a cirugía del tabique donde se debe realizar una disección en el plano subpericóndrico, si ésta se realiza en el plano submucoso puede resultar en una perforación de la mucosa.(5) Dicha disección presenta una dificultad técnica que es la elevación de la mucosa sobre el cartilago obstructivo o impactado, crestas o espinas, en especial si se encuentran en el área anterior cerca del borde caudal del septum, las alas de la premaxila o las crestas maxilares, una falla en la identificación del plano submucopericóndrico dificultará la disección y tarde o temprano terminará en la perforación de la mucosa,(2) así mismo, en las áreas antes descritas la mucosa se encuentra muy adelgazada lo que favorece a una perforación de la mucosa durante la disección desde el submucopericondrio incluso en manos expertas. Si tales laceraciones no son reparadas adecuadamente se corre el riesgo de ocasionar una perforación del cartilago septal, por ello es de vital importancia que la mucosa del lado contralateral se mantenga intacta, en la medida de lo posible, ya que contribuirá a mantener la irrigación del cartilago.

Otras causas de laceraciones septales incluyen el uso de electrocauterio, nitrato de plata, accidentes o autolaceraciones por manipuleo continuo o introducción de objetos extraños en la nariz, lo cual da origen a la formación de hematomas y abscesos septales que comprometen el aporte sanguíneo del cartilago septal causando erosión y perforación del mismo.(6)

Es importante mencionar que el daño a la mucosa septal durante los procedimientos quirúrgicos que se realizan durante para la corrección funcional del septum es muy frecuente, desafortunadamente no se cuenta con reportes estadísticos que nos indiquen la incidencia y prevalencia tanto de las laceraciones como de sus complicaciones.

La ketanserina es un antagonista serotoninérgico que bloquea competitiva y selectivamente los receptores S-2 de la serotonina, bloqueando los eventos mediados por éste receptor que son: vasoconstricción, broncoconstricción y agregación plaquetaria. Por sus efectos se utilizó inicialmente para el tratamiento de la hipertensión arterial al disminuir la resistencia vascular periférica a dosis de 20-40 mg dos veces al día, disminuyendo la tensión arterial al poco tiempo de su administración, encontrándose niveles séricos dos horas después de su ingesta. Su vida media es de 10 a 18 horas, la ketanserina se metaboliza en el hígado a ketanserinol, un metabolito inactivo. Dentro de sus efectos adversos de encuentra el mareo, fatiga, hipotensión postural, cefalea, somnolencia y alteraciones gastrointestinales. Otros usos que se le han encontrado debido a que mejora la hemodinamia vascular son en la enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente y enfermedad vascular periférica.

Debido a sus efectos vasculares se utilizó posteriormente en el tratamiento de úlceras en pacientes diabéticos y no diabéticos administrándolo en forma combinada (sistémica y tópica) con resultados favorables.(7-8) El mecanismo de acción de la ketanserina aplicado por vía tópica en la cicatrización de las heridas es estimulando la microcirculación ya que relaja las células del músculo liso inhibiendo la vasoconstricción inducida directamente por la serotonina.(9) Bloquea la agregación plaquetaria, por lo que se forman menos trombos y mejora la circulación sanguínea. Incrementa la capacidad de deformación del eritrocito (10) mejorando la perfusión capilar; fomenta la división celular de fibroblastos y síntesis de

colesterol.(9) Estos efectos aceleran la velocidad de cicatrización de las heridas. Lo anterior ya ha sido demostrado en células cutáneas humanas.

En estudios realizados con pacientes a los cuales se les ha aplicado ketanserina en forma tópica sobre piel lesionada se ha reportado que los niveles plasmáticos de ketanserina corresponden a menos del 1% del valor plasmático máximo que se obtiene con una dosis oral de ketanserina, por lo que la biodisponibilidad del fármaco por vía tópica va del 1 al 4 por ciento. En otras palabras, la absorción de ketanserina hacia la circulación es mínima.
(11)

La ketanserina es muy bien tolerada al aplicarse por vía tópica, respecto a los efectos colaterales que se han presentado con su aplicación son dolor como principal molestia aunque su frecuencia es mínima, otros efectos reportados en forma ocasional son eritema, comezón y sensación de quemadura. Dada la mínima absorción que muestra al aplicarse en forma tópica no se han demostrado alteraciones sistémicas causadas por la ketanserina y por el mismo motivo no se esperan interacciones con otros medicamentos administrados en forma simultánea.

El primer trabajo realizado en mucosa septal es el desarrollado por Arellano y colaboradores, quienes demostraron mejoría clínica e histológica de laceraciones septales en conejos.(12)

Nosotros proponemos comprobar que el ungüento de ketanserina al 2% aplicado por vía tópica incrementa la velocidad de reparación de las laceraciones de la mucosa septal en pacientes sometidos a cirugía septal vía "maxila-premaxila" comparándola mediante un

estudio doble-ciego con un placebo (en este caso el polietilenglicol, que es el vehículo de la ketanserina).

METODOLOGIA

Se realizó un estudio longitudinal, prospectivo, experimental, comparativo y doble ciego con veinte pacientes sometidos a septumplastía o rinoseptumplastía los cuales fueron operados en el Hospital de Especialidades CMN SXXI y en Hospitales Generales de Zona del Instituto Mexicano del Seguro Social y que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: contar con expediente clínico completo, ser mayor de 18 años, sexo indistinto, en caso de ser mujer no estar embarazada, no tener cirugía nasal previa, no ser diabético, hipertenso, inmunocomprometido o portador de alguna coagulopatía y haber sido sometido a cirugía funcional septal en forma electiva y que presenten una laceración de la mucosa septal identificable al retiro del taponamiento nasal sin importar el tamaño de la misma y acepten participar en el estudio firmando una carta de consentimiento informado para proyectos de investigación.(anexo 1)

Los criterios de exclusión fueron: aquellos pacientes que durante el seguimiento presentasen sangrado que amerite recolocación del taponamiento nasal, infección intercurrente intra o extra nasal o que no acudieran a seguimiento postoperatorio y/o lo hicieran en forma irregular.

Los pacientes que cumplieron con los criterios preestablecidos conforme se incluyeron en el estudio se les asignó un número progresivo del uno al veinte y mediante rinoscopia anterior y visión directa se midió con una regla graduada en forma individual y directa la laceración de la mucosa, esta medición se registró en escala de milímetros en la hoja de recolección de datos correspondiente a cada paciente (anexo 2), posterior a la medición se aplicó el gel sobre la laceración en forma local mismo que fue proporcionado por laboratorios Janssen Farmacéutica S. A. de C. V.; sin membretes y únicamente numerados progresivamente del

uno al veinte aplicándose el gel con la precaución de que a cada paciente siempre le fuera aplicado el ungüento del tubo con el mismo número asignado a cada paciente. El contenido de cada tubo fue Ketanserina al 2% ó placebo (polietilenglicol) desconociendo el investigador que aplicaba el medicamento el contenido de cada empaque demostrándose así la ceguedad del estudio; las mediciones y la aplicación del gel en cada uno de los pacientes se realizó diariamente durante cinco días, correspondiendo el día uno el día de retiro del taponamiento; por otra parte a cada uno de los pacientes durante los cinco días fue registrada tanto la tensión arterial como la frecuencia cardíaca para identificar posibles efectos colaterales del medicamento a nivel sistémico.

Posteriormente, una vez realizada la última medición del último paciente incluido en el estudio se procedió a abrir los sobres sellados proporcionados por el laboratorio que indicaban el contenido de cada tubo para conocer el contenido de los mismos y descubrir lo que se había aplicado a cada paciente y de este modo formar los grupos control y placebo.

Los promedios de las mediciones tomadas al inicio y al final de cada paciente se compararon en tamaño y porcentaje entre ambos grupos y para el análisis estadístico se utilizó la prueba de t de student para grupos independientes, considerando como nivel de confianza 95%.

RESULTADOS

Se estudiaron veinte pacientes, de ellos 4 fueron excluidos del estudio por no acudir a seguimiento y aplicación del gel por causas ajenas al estudio.

De los 16 pacientes restantes se dividieron en 2 grupos. El grupo control se formó por 8 pacientes, 4 hombres y 4 mujeres, con un promedio de edad de 30.1 años (rango 18-46 años), 3 de los pacientes fueron sometidos a rinoseptumplastía y 5 a septumplastía. El grupo placebo también se conformó con 8 pacientes, 5 hombres y 3 mujeres, con un promedio de edad de 31 años (rango 26-46 años), a la mitad de los pacientes se les realizó septumplastía y a la otra mitad rinoseptumplastía (Fig. 1).

En el grupo control el tamaño promedio de la laceración al principio fue de 12.5 milímetros y al quinto día de 5.8 milímetros, esto representa un cierre de un 53.6% del tamaño de la laceración (valor de p 0.006). En el grupo placebo el tamaño promedio de la laceración al principio fue de 12 milímetros y al quinto día fue de 4.2 milímetros, correspondiendo a un cierre del 65% del tamaño de la laceración (valor de p 0.001), esto hace una diferencia del 11.4% mayor el cierre de las laceraciones tratadas con placebo que con la ketanserina (valor de p intergrupos 0.27). Tenemos entonces que si existe diferencia estadísticamente significativa entre la medición inicial y la final de las laceraciones en cada grupo, sin embargo al comparar los dos grupos en estudio no hay diferencia estadísticamente significativa en las mediciones (Fig. 2).

La tensión arterial promedio, tanto sistólica como diastólica de ambos grupos no muestran diferencias importantes, en cuanto a la tensión arterial sistólica en el grupo control al inicio se encontró en un promedio de 118 mmHg y al quinto día de 114 mmHg, en tanto en el

grupo control al inicio mostraba un valor promedio de 116 mmHg y al quinto día de 113 mmHg. Respecto a la tensión arterial diastólica las mediciones promedio al inicio y al final fueron en el grupo control de 77 mmHg y 75 mmHg respectivamente y en el grupo placebo de 72 mmHg y 71 mmHg respectivamente (Fig. 3).

No se reportaron molestias o síntomas locales asociados a la aplicación del gel tanto en el grupo de pacientes tratados con ketanserina al 2% como en el grupo placebo (polietilenglicol).

DISCUSION

La cirugía funcional del septum nasal está encaminada a mejorar la función nasal mediante la corrección quirúrgica de las anomalías anatómicas del cartílago septal. Además de las funciones de olfacción, transporte de moco, humidificación, calentamiento y filtración del aire inspirado, la mucosa que recubre al septum se encarga de la nutrición y conservación del cartílago septal.

Durante la realización de la cirugía del septum nasal existe un elevado riesgo de comprometer la integridad de la mucosa y con ello dejar expuesta la porción cartilaginosa del tabique nasal lo cual puede acarrear una perforación septal dejando enormemente comprometida la función nasal.

Un adecuado y oportuno tratamiento de estas laceraciones disminuye las posibilidades de una complicación que como se mencionó en un principio acarrearía repercusiones tanto locales como sistémicas.

En la literatura únicamente se encuentra el trabajo de Arellano sobre el uso del ungüento de ketanserina en la mucosa nasal de animales de experimentación, este estudio adquiere gran validez puesto que demuestra en sus resultados mejoría tanto clínica como histológica de las lesiones sometidas a tratamiento.(12)

En nuestro trabajo solo fue posible realizar una evaluación clínica del tamaño y cierre de las laceraciones.

Existen reportados en la literatura estudios en los cuales se ha demostrado en diferentes tipos de lesiones que con la ketanserina la cicatrización se acelera hasta un 150% en comparación con la base de polietilenglicol, además de que histológicamente el tejido de granulación y la epitelización son mejores con la ketanserina.(13,14)

CONCLUSIONES

Concluimos que no hay diferencia en cuanto a la velocidad de cierre de las laceraciones de la mucosa septal causadas durante cirugía funcional del septum entre los pacientes tratados con ungüento de ketanserina al 2% y el polietilenglicol (placebo).

Por otro lado no se reportaron efectos colaterales tanto locales como sistémicos causados por la aplicación de la ketanserina al 2% en ninguno de los pacientes estudiados.

Consideramos conveniente la realización de un nuevo estudio con un número mayor de pacientes además de la prolongación del período de aplicación del medicamento.

Fig.1 Pacientes sometidos a cirugía

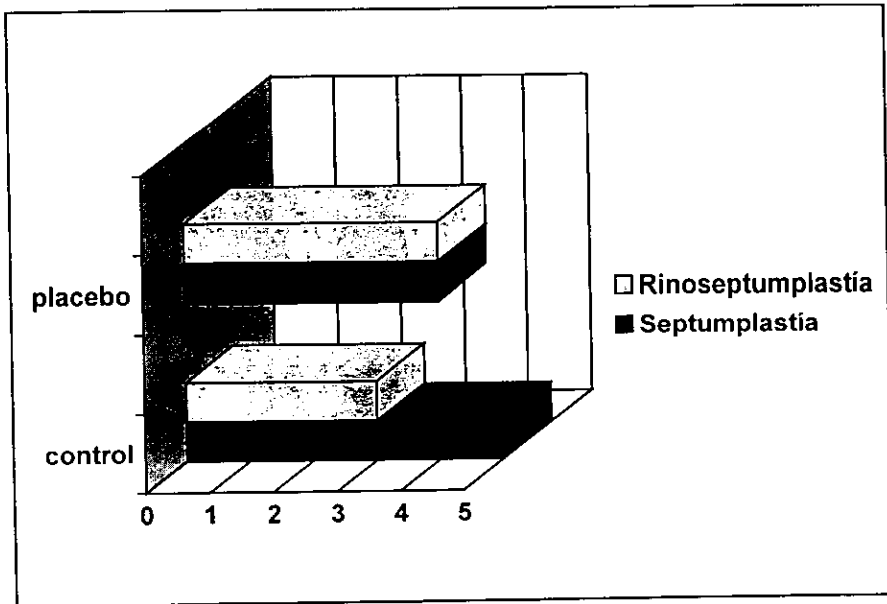


Fig 2. Porcentaje de cierre de laceraciones.

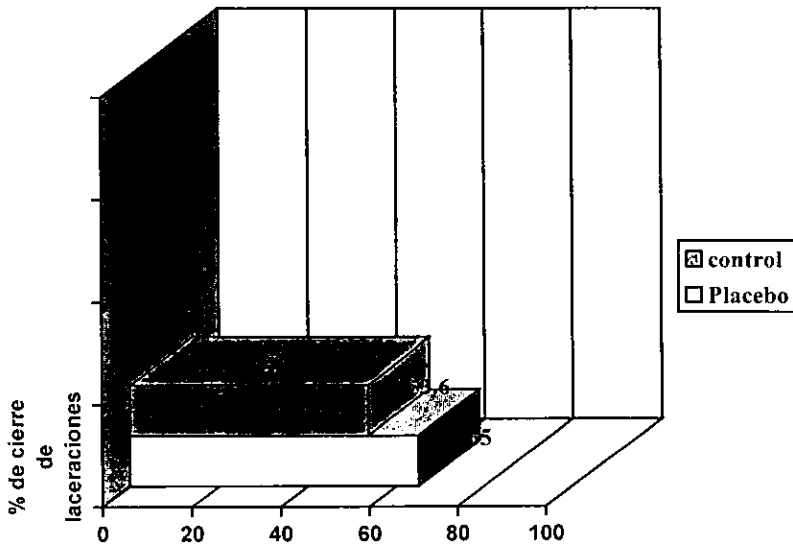
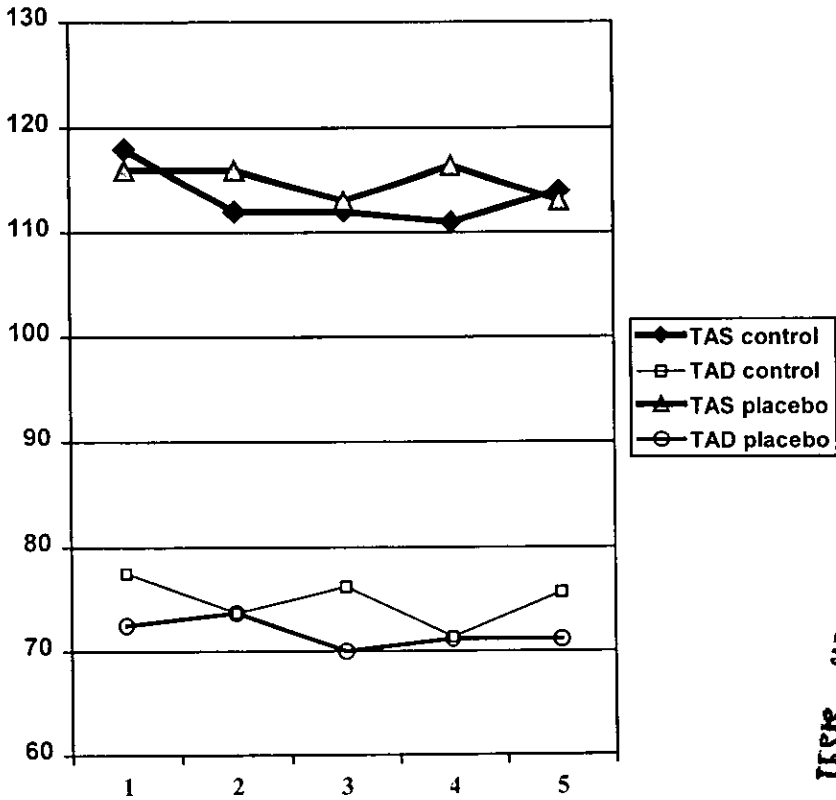


Fig. 3 Tensión arterial, grupos placebo y control.



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

1. Buckley JG, Mitchel DB et al. Submucous resection of the nasal septum as an outpatient procedure. *J Laryngol Otol* 1991;105:544-46.
2. Cottle MH. The "maxilla-premaxilla" approach to extensive nasal septum surgery. *Arch Otolaryng* 1958; 68:301-13.
3. Wake M, Takeno S, Hawke M. The early development of sinonasal mucosa. *Laryngoscope* 1994;109:850-55.
4. Hussain. Tragal cartilage inferior turbinate mucoperiosteal sandwich graft technique for repair of nasal septal perforations. *J Laryngol Otol* 1992; 106:393-5.
5. Klaff D. The surgical anatomy of the antero-caudal portion of the nasal septum: a study of the area of premaxilla. *Laryngoscope* 1956;56: 995-1020.
6. Meyer. Nasal septal perforations must and can be closed. *Aest Plast Surg* 1994; 18:345-55.
7. Janssen PA, Janssen M et al. Use of topical ketanserina in the treatment of skin ulcers: a double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 1989;21: 85-90.
8. Martinez FR, Morales M et al. Randomized simple-blind trial of topical ketanserin for healing aceleration of diabetic foot ulcers. *Arch Med Res* 1997; 28: 95-99.

9. Van Nueten JM, Janssen PA. Vascular effects of ketanserin (R41 468), a novel antagonist of 5 HT₂-serotonergic receptors. *J. Pharmacol Exp Ther* 1981; 218: 217.
10. De Cree J, Geukens H et al. The effects of ketanserin, a 5HT₂-receptor antagonist, on the impaired blood cell infiltration in patients with myocardial infarction. *Clin Hemorrhoeol* 1985; 5:949
11. Heykants J, Van Peer A et al. Pharmacokinetics of ketanserin and its metabolite ketanserinol in man after intravenous, intramuscular and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31: 343.
12. Arellano A, Sánchez B. Laceración de la mucosa septal, tratamiento con ketanserina. Diseño experimental. *Ann ORL Mex* 1998; 43:134-36.
13. Janssen PA, Janssen H, Cauwenbergh G et al. Use of topical ketanserin in the treatment of skin ulcers: a double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:85.
14. Roelens P. Double-blind, placebo controlled study with topical 2% ketanserin ointment in the treatment of venous ulcers. *Dermatologica* 1989;178:88.

ANEXO 1**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS DE INVESTIGACION CLINICA**

Lugar y fecha _____

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado "Uso de Ketanserina tópica para acelerar la cicatrización de laceraciones de la mucosa septal, estudio doble ciego", registrado ante el H. Comité Local de Investigación con el número 107-98.

El objetivo del estudio es comprobar la velocidad de reparación de las laceraciones septales en humanos sometidos a cirugía septal en un estudio doble ciego con ketanserina contra placebo (polietilenglicol).

Se me ha explicado que mi participación consistirá en que al retirarse el taponamiento nasal y se descubra alguna laceración de la mucosa septal se aplique sobre la misma, durante 5 días consecutivos, un gel que contendrá el placebo o el medicamento.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio que son: dolor y sensación de quemadura a la aplicación, eritema, comezón e inflamación.

El investigador principal se ha comprometido a darme información sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca del procedimiento que se llevará a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del instituto.

El investigador principal me ha dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de éste estudio y que de los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que obtenga durante el estudio, aunque éste pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

 PACIENTE

 NOMBRE, FIRMA Y MATRICULA
 DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

 TESTIGO

 TESTIGO

ANEXO 2

HOJA DE REGISTRO DIARIO DEL PACIENTE

| | |
|----------------------------|-------------------|
| NUMERO DE PACIENTE: | INICIALES: |
| Fecha de inicio d/m/a: | VISITAS 1 A 5 |

| | |
|---------------------------|--|
| CIRUGIA REALIZADA: | |
| FECHA d/m/a: | |

| | Milímetros | Tensión Arterial | Frecuencia Cardíaca | Frecuencia Respiratoria |
|-------------|------------|------------------|---------------------|-------------------------|
| PRIMER DIA | | | | |
| SEGUNDO DIA | | | | |
| TERCER DIA | | | | |
| CUARTO DIA | | | | |
| QUINTO DIA | | | | |

¿ El paciente presentó alguna alteración durante el seguimiento como sangrado nasal, infección intra o extranasal o reacciones adversas directamente relacionadas al medicamento durante el tiempo de seguimiento?

SI _____

NO _____

Especifique
