



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

SECRETARIA DE SALUD

**“EVALUACION DE PARAMETROS DE FUNCION VENTRICULAR DERECHA
POR ECOCARDIOGRAMA EN PACIENTES CON SINDROME COMBINADO
FIBROSIS PULMONAR IDIOPATICA Y ENFISEMA (CFPE)”**

T É S I S D E P O S G R A D O

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUBESPECIALIDAD DE

NEUMOLOGÍA

P R E S E N T A:

DR. FRANCISCO JAVIER HERNANDEZ RODRIGUEZ

TUTOR:

DRA. MAYRA EDITH MEJÍA ÁVILA

CO-TUTORES:

DRA. IVETTE BUENDIA ROLDAN

DR. HEIDEGGER MATEOS TOLEDO

DR. BENITO SARBIA ORTEGA



MÉXICO, D.F.

2012



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.

DR. JORGE SALAS HERNÁNDEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DR JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO CONACYT EN
NEUMOLOGÍA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

DRA. MARGARITA FERNANDEZ VEGA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

ASESOR DE TESIS
DRA. MAYRA EDITH MEJÍA ÁVILA
JEFE DEL SERVICIO CLÍNICO DE ENFERMEDADES PULMONARES
INTERSTICIALES.
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

**“EVALUACION DE PARAMETROS DE FUNCION VENTRICULAR DERECHA
POR ECOCARDIOGRAMA EN PACIENTES CON SINDROME COMBINADO
FIBROSIS PULMONAR IDIOPATICA Y ENFISEMA (CFPE)”**

AUTORES

DR. FRANCISCO JAVIER HERNANDEZ RODRIGUEZ

Residente de tercer año de Neumología

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

“Ismael Cosío Villegas”

TUTORES

TUTOR: DRA. MAYRA EDITH MEJIA AVILA

Jefe del Servicio Clínico de Enfermedades pulmonares Intersticiales

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

“Ismael Cosío Villegas”

CO – TUTOR:

DRA. IVETTE BUENDIA ROLDAN

**Médico Adscrito al Servicio de Investigación en Enfermedades Pulmonares
Intersticiales**

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

“Ismael Cosío Villegas”

DR. HEIDEGGER N. MATEOS TOLEDO

**Medico Adscrito del Servicio Clínico de Enfermedades Pulmonares Intersticiales
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**

“Ismael Cosío Villegas”

DR. BENITO SARABIA ORTEGA

**Medico Adscrito del Servicio de Ecocardiografía y Hemodinámica
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**

“Ismael Cosío Villegas”

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
“Ismael Cosío Villegas”

Dedicatoria

A dios por haberme permitido realizar mis metas y mis sueños.

A mi hijo y mi esposa que son la inspiración y fuerza para seguir adelante.

A mis padres que siempre creyeron en mí y me brindaron siempre todo su apoyo.

A mis hermanos que siempre estuvieron a mi lado y me dieron siempre su apoyo moral.

A mi maestra Dra. Mayra Mejía por abrirme la puerta para ayudarme y creer en mí y lograr con su valiosa ayuda en la terminación de mi curso, muchas gracias Dra.

Al Dr. Heidegger Mateos por su grande y valiosa ayuda en la realización de este trabajo que siempre estuvo anuente y abierto todo su tiempo, muchas gracias Dr.

Agradecimientos

A la Dra. Ivette Buendía por dedicarme todo el tiempo cuando la busque la realización de mi trabajo, muchas gracias Dra.

A todos mis maestros del INER por haberme enseñado lo fundamental en mi formación.

Al personal de estadística que me brindo su apoyo con la información necesaria para mi estudio.

A Mari por la participación en la realización de los estudios de mis pacientes

Al Dr. Benito Sarabia por la realización de los estudios ecocardiográficos y entendimiento de los mismos.

Al Dr. Ignacio Soto por su participación en los estudios de ecocardiografía

A todos mis compañeros de generación que siempre estuvimos juntos y vivimos todos los momentos en esta nueva meta.

Agradecimiento muy especial a mi compañera Bertha Nachelly por su hermosa y valiosa amistad incondicional que estuvimos siempre juntos durante todos los momentos.

Índice

Introducción	6
Planteamiento del problema	10
Justificación	11
Hipótesis	12
Objetivos	13
Material y Métodos	14
Análisis estadístico	16
Implicaciones éticas	16
Resultados	17
Discusión	18
Conclusión	20
Bibliografía	21
Cuadros	25
Figuras	29
Anexos	33

Introducción

Las neumonías intersticiales idiopáticas (NIIs) representan uno de los grupos más frecuentes de la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la entidad más representativa y llega a ocupar entre el 40 a 60% de las mismas ¹, la incidencia de la FPI se estima en 10,7 casos por 100.000 personas por año para los hombres y 7,4 casos por cada 100.000 personas al año para las mujeres².

Se sabe que la supervivencia en los casos típicos de la FPI es de 2.5 a 3 años después de establecerse el diagnóstico ³, actualmente se conocen diferentes fenotipos

que influyen en la evolución y pronóstico de la enfermedad⁴. En forma reciente se ha descrito la asociación de FPI con enfisema pulmonar condicionando menor supervivencia en relación a la presencia de hipertensión pulmonar grave^{5, 6}. El enfisema pulmonar y la FPI, son entidades definidas por distintos criterios clínicos, funcionales, radiológicos y patológicos^{6, 7}. En FPI el sustrato anatomopatológico es la neumonía intersticial usual (NIU) y se caracteriza por una alteración ventilatoria restrictiva y disminución en la transferencia de monóxido de carbono (DLCO), el enfisema se define como un agrandamiento de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal debido a la destrucción de los tejidos que constituyen sus paredes. El enfisema es un fenómeno presente en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y que condiciona un patrón obstructivo por la limitación al flujo aéreo dada las diversas alteraciones estructurales que produce en el pulmón⁸⁻¹⁰. La combinación de ambos procesos fue descrita por primera vez hace más de 30 años por Auerbach¹¹ en estudios de autopsia, quien sugirió el papel del tabaquismo como agente responsable de la coexistencia de estos hallazgos. El advenimiento de la tomografía computada de tórax de alta resolución (TCAR) como parte del estudio de la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) ha facilitado la descripción de varias series con esta asociación^{5,7,12-23}, estos pacientes presentan en la TCAR áreas de enfisema de predominio en lóbulos superiores e imágenes compatibles con fibrosis pulmonar en las bases, pero es Cottin et al⁷ quien caracteriza esta asociación como una entidad clínica bien definida denominada «combinación de fibrosis pulmonar y enfisema» (CFPE). La prevalencia de la CFPE es desconocida, aunque se estima que podría representar entre un 5 y 10% de los casos de EPID²⁴. En México Mejía et al, identificó una prevalencia de CFPE del 28% (31 de 110 pacientes) y datos actuales del departamento de estadística del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) indican 6 casos nuevos de CFPE anuales^{5, 25}. En las cohortes estudiadas predomina el sexo masculino, generalmente mayores de 65 años, fumadores activos o exfumadores con historia de consumo elevado de tabaco (dosis acumulada de más de 40 paquetes /años)^{6, 26}. En este fenotipo la presencia de hipertensión pulmonar (HP) es una complicación frecuente y relevante en la historia natural del mismo^{5, 6, 24, 27}, la cuál condiciona un curso clínico peor y menor supervivencia. Se ha descrito una alta prevalencia de HP en estos pacientes entre el 47% y el 90% mucho más elevada que en la EPOC o en la FPI aislada²⁸. Debido a las limitaciones de métodos invasivos como el cateterismo cardiaco derecho, la ecocardiografía ha adquirido utilidad en la evaluación de pacientes con sospecha de HP²⁹, esto ha permitido diversas publicaciones de HP en el síndrome CFPE²⁶. En el estudio de Cottin et al⁷, la presencia de HP evaluada por ecocardiografía fue predictor independiente de

mortalidad, con una proporción de riesgo de 4.03 ($p=0.03$), la probabilidad de supervivencia a los 5 años fue de 25% en los pacientes con HP frente a un 75% en aquellos sin evidencia de HP en el momento del diagnóstico y la mediana de supervivencia en esta serie fue de 6.1 años y se reducía a 3.9 años en aquellos con HP asociada. Estos datos fueron respaldados por el mismo autor a través de indicadores hemodinámicos por cateterismo cardíaco derecho (CCD)²⁷⁻³⁰. El estándar de oro para la medición de HP es el CCD, sin embargo, tiene diversas limitaciones como son: es un procedimiento invasivo, con el riesgo inherente de complicaciones y daño a la salud, de disponibilidad por costos, mayor recursos humanos y materiales. Por tanto la detección de HP en pacientes con CFPE a través de la ecocardiografía esta justificada como una herramienta de diagnóstico para detectar la presencia de hipertensión pulmonar en la FPI^{31,32}.

La disfunción ventricular derecha (DVD) juega un papel importante en la morbilidad y la mortalidad de pacientes que presentan signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar como enfermedad cardíaca congénita, enfermedad valvular, enfermedad arterial coronaria, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la evaluación sistemática de la función del lado derecho del corazón no se lleva a cabo de manera uniforme debido a la enorme atención que se presta a la evaluación del lado izquierdo del corazón, la falta de familiaridad con técnicas de ultrasonido que se pueden utilizar en la evaluación del lado derecho del corazón y una escasez de estudios de ultrasonido que proporcionen valores de referencia normales del tamaño y función del corazón derecho^{29, 33}. Se ha descrito que el aumento de la postcarga del ventrículo derecho (VD) asociada con la HP es probablemente la principal causa de DVD. Así mismo la DVD significativa ocurre con frecuencia en los pacientes con HP primaria grave y el síndrome de Eisenmenger. Sin embargo, la DVD es menos frecuente y relativamente mínima en otras enfermedades pulmonares en fase terminal³⁴. Hasta nuestro conocimiento al revisar la literatura, en pacientes con CFPE no se ha evaluado la función del VD. La función sistólica del VD ha sido evaluada mediante varios parámetros, a saber, Índice de rendimiento miocárdico o Índice de Tei (RIMP), excursión sistólica del plano anular de la válvula tricúspide (TAPSE), Cambio del área fraccional del VD en 2D (2D VD FAC), fracción de eyección VD 2D (FE), fracción de eyección del VD en tres dimensiones (3D), velocidad sistólica del anillo lateral de la valvula tricúspide derivado por Doppler tisular (S') y la tensión longitudinal y tasa de deformación (Strain)²⁹. La evaluación de la función diastólica del VD es llevada a cabo por Doppler pulsado del flujo tricúspideo, el Doppler tisular del anillo lateral tricúspideo, Doppler pulsado de la vena hepática y las mediciones del tamaño y colapso de la vena cava inferior (VCI). Entre ellos la

relación E/A, tiempo de desaceleración, la relación E/e' y Tamaño de la aurícula derecha (AD) se recomiendan ²⁹.

El RIMP proporciona un índice de la función global del VD. RIMP > 0,40 por Doppler pulsado y > 0,55 por Doppler tisular indica disfunción del VD y tiene valor pronóstico en los pacientes con HP en un solo punto en el tiempo.

El TAPSE es fácil de obtener y es una medida de la función longitudinal del VD. TAPSE <16 mm indica disfunción sistólica del VD. Es medida a partir del anillo lateral tricúspideo. A pesar de que mide la función longitudinal, se ha mostrado una buena correlación con las técnicas de estimación de la función sistólica global del VD, como FE VD, FAC VD 2D, y FE VD 2D derivados de estudios radionúclidos.

El FAC Bidimensional (en porcentaje) proporciona una estimación de la función sistólica del VD. El FAC Bidimensional <35% indica disfunción sistólica del VD.

La S' es fácil de medir, confiable y reproducible. La velocidad de S' <10 cm/s indica disfunción sistólica del VD. Se ha demostrado que la velocidad de S' correlaciona bien con otras medidas de la función global sistólica del VD, como la fracción de eyección del VD medido por imagen de resonancia magnética y estudios radionúclidos.

La deformación regional del VD o Strain y la tasa de deformación o Strain rate. El Strain se define como el porcentaje de cambio en la deformación del miocardio, mientras que su derivado, la tasa de deformación, representa la tasa de deformación del miocardio con el tiempo. La tasa de deformación o Strain rate ha estado estrechamente relacionada con la contractilidad miocárdica. El Strain Unidimensional se adquiere mediante Doppler tisular y consecuentemente es dependiente del ángulo. El Strain y el Strain rate se han estudiado en un número de condiciones que afectan el VD, incluyendo displasia arritmogénica del VD, HP, embolismo pulmonar, amiloidosis, etc.

El Strain Bidimensional. Este indicador se ha aplicado y validado en el ventrículo izquierdo y ha sido recientemente estudiado para evaluarla función del VD en el ventrículo derecho sistémico y en los pacientes con hipertensión pulmonar. El valor normal del Strain en VD es -29% en 2D y por Doppler tisular -30%²⁹.

En un estudio realizado por Utsunomiya et al, correlaciona el Strain medido por ecocardiograma para evaluar la función ventricular derecha en pacientes que tienen HP, comparado con parámetros hemodinámicos, se describe que el Strain del VD correlaciona estrechamente con la PSAP ($r=0.53$; $P<0.001$) y la resistencia vascular pulmonar ($r=0.68$; $p<0.001$). El mejor Strain del VD correlaciona con el índice cardiaco ($r=-0.70$; $p<0.001$). En un modelo multivariado, el Strain del VD (odds ratio 1.65; intervalo de confianza 95% 1.06 – 2.57; $p=0.028$) fue independientemente asociado con deterioro de la función del VD. Un valor de corte de -15.5% discrimina casos de

deterioro de la función del VD de estos con función VD conservada con una sensibilidad del 100%, especificidad del 84% y exactitud de 92%. En conclusión el Strain correlaciona con las variables hemodinámicas indicativas de severidad de la enfermedad y ayuda a identificar los casos de deterioro de la función del VD en pacientes con HP³⁵.

En conclusión diversos indicadores de función ventricular derecha medidos por ETT son de utilidad en pacientes con riesgo y diagnóstico de HP. Dado que el síndrome CFPE esta fuertemente asociado a HP, estudios sobre la descripción de la función del VD son necesarios.

Planteamiento del problema

El CFPE es un fenotipo de la FPI con peor pronóstico, en donde la presencia de HP medida por CCD y estimada por ETT es un factor asociado a mortalidad. Otros marcadores de disfunción ventricular derecha vistos por ETT han demostrado correlacionar con mediciones hemodinámicas y tener un valor pronóstico en pacientes con HP por otras causas, sin embargo, a la fecha actual no están descritos estos marcadores para pacientes con CFPE.

Justificación

La FPI es una de las EPID mas frecuentes a nivel mundial, a pesar de ser una entidad bien definida se desconoce cual es su etiología, la importancia de esta deriva en tener una mayor prevalencia relacionada al envejecimiento y ser una enfermedad de mal

pronóstico y sin un tratamiento curativo hasta el momento, por otra parte se han descrito varios fenotipos de la misma, los cuales se han asociado a una curso clínico de una mayor gravedad, uno de estos fenotipos es el CFPE, que cada vez es mas fácil y sencillo identificar esta entidad desde el advenimiento de nuevas técnicas de imagen como la TCAR.

El CFPE es una entidad que presenta mayor HP que la FPI⁵, en donde la HP le confiere una peor supervivencia^{7,27}. Debido a las limitaciones para el estudio de HP por cateterismo, los estudios no invasivos como el ETT han mostrado ser útiles en la evaluación de la función del VD y estimación de la PSAP como marcadores de gravedad y pronóstico, además que por otro lado ha mostrado correlacionar con mediciones hemodinámicas y estudios radionúclidos³⁵.

En la CFPE solo existen estudios en el que se ha evaluado la estimación de la PSAP y no la función global del VD. Siendo que actualmente hay diversos indicadores para valorar la función del VD medidos por ETT, y que estos tienen una gran utilidad pronóstica en los pacientes con un riesgo de desarrollar DVD e HP.

Debido a que la CFPE es una entidad en donde la HP juega un papel relevante en la supervivencia de estos pacientes y al momento de la revisión de la literatura no hay referentes de la evaluación de la función del VD en los casos de CFPE, esto fue lo que motivo el desarrollo de este trabajo de investigación clínica

Hipótesis

Los pacientes con síndrome combinado CFPE tendrán disfunción ventricular derecha por los parámetros ecocardiográficos evaluados (Índice de Tei, TAPSE, Onda S, Strain, FAC).

Objetivos

- Describir los parámetros ETT de la función del VD en los pacientes con CFPE
- Describir cuales son los parámetros de función del VD a través del ETT que se encuentran alterados en los pacientes con CFPE
- Comparar los diferentes parámetros ETT de función VD en pacientes con y sin HP estimada por ETT (PSAP >40 mmHg) en los pacientes con CFPE.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio

Estudio descriptivo, transversal, comparativo.

Metodología

Posterior a la autorización del protocolo de investigación en el comité de bioética del INER de marzo de 2011 a marzo de 2012, se identificó a 12 pacientes consecutivos con diagnóstico de FPI basado en los criterios establecidos en el consenso de ATS/ERS/JRS/ALAT 2011² y que además presentaran enfisema en la TCAR basal (figura 1), los estudios de TCAR fueron interpretados por un médico neumólogo con formación y experiencia en EPID para establecer el fenotipo CFPE, estimando el índice de kazerooni³⁵ para fibrosis e inflamación, también se realizó la estimación de la extensión del enfisema con una escala semicuantitativa³⁷ por áreas del pulmón en porcentaje y se evaluaron las seis áreas para enfisema. Previa autorización de los pacientes a través del consentimiento informado se les realizó historia clínica, examen físico y estudio de espirometría simple (anexo 1). Los pacientes fueron programados en forma consecutiva para la realización del estudio de ecocardiograma transtorácico, previo a este estudio los pacientes se mantuvieron en reposo por 30 minutos, el ecocardiograma se realizó por un médico cardiólogo especializado y experimentado en ecocardiografía de acuerdo a los lineamientos de la sociedad americana de ecocardiografía, las mediciones obtenidas fueron PSAP, STRAIN, RIMP, Onda S, TAPSE, FEVI, FAC.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de CFPE establecido bajo los lineamientos del consenso de ATS/ERS/JRS/ALAT 2011² que contaran con el estudio de TCAR

basal.

- Pacientes que acepten ingresar al estudio y firme el consentimiento informado

Criterios de exclusión

- Edad menor de 18 años
- Enfermedad cardíaca izquierda significativa
- Exclusión de otras causas de EPID
- Paciente que estén tomando tratamiento vasodilatadores
- Pacientes que tengan otra causa de HP diferente a la relacionada con CFPE.

Criterios de eliminación

- Pacientes que durante el estudio de ETT se documentó una causa secundaria de HP diferente a CFPE.
- Pacientes en el cuales no fue posible evaluar la función ventricular derecha a través del estudio de ETT (ventana inadecuada).

Variables a estudiar (anexo 2)

Análisis estadístico

- Se realizó estadística descriptiva para resumir los datos (mediana, promedio y

porcentajes). Para la comparación de los indicadores de función ventricular derecha por ETT de pacientes con HP y sin HP se utilizó la prueba de t de Student para datos independientes en las variables cuantitativas y para la comparación de las variables cualitativas se realizó χ^2 .

- Se analizaron los datos con el programa estadístico SPSS versión 17.

ASPECTOS ETICOS Y CONFIDENCIALIDAD

Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito y se les explicó los objetivos del estudio, en caso de que el paciente no sepa leer o escribir, la persona a cargo le auxilió, registrando su nombre, firma y añadiendo una nota aclaratoria al respecto.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ciencia y Bioética en Investigación del INER, No. C19-11 (anexo 3). Todos los resultados fueron manejados para garantizar la protección de los derechos individuales y mantener la confidencialidad siendo utilizados solo por los investigadores de este estudio. Los registros y los cuestionarios se colocaron en sitios seguros, siendo accesibles solo al personal seleccionado. Los archivos computarizados tienen únicamente códigos de identificación, las claves solo son accesibles para los investigadores. Todos los reportes y publicaciones hacen referencia únicamente a datos ag

RESULTADOS

En el periodo de estudio se documentaron 13 pacientes en forma consecutiva con el diagnóstico de CFPE, un paciente se excluyó por insuficiencia ventricular izquierda secundario a cardiopatía isquémica, un paciente se eliminó por no tener ventana adecuada durante el estudio de ETT. Siendo elegibles para este estudio 11 pacientes, la edad promedio de los pacientes fue de 66 años, todos del sexo masculino 11 (100%), 9 pacientes (81.8%) tuvieron historia de tabaquismo, la totalidad de los pacientes presentó tos y disnea al ingreso, expectoración 9 pacientes (81.8%), reflujo gastroesofágico 1 paciente (9.1%), pérdida de peso 5 pacientes (45.5%), acropaquias presentaron 4 pacientes (36.3%), estertores crepitantes en los 11 pacientes (100%), el

promedio de los síntomas en meses antes del diagnóstico fué de 21 meses (cuadro 1). Con respecto a la pruebas de función pulmonar, la media del FEV1/FVC fue de 87.16, el FEV1 fue 73.63%, la FVC de 66.63%, predominando el componente restrictivo, la media de PaO2 fue 53.25 mmHg, la PaCo2 fue de 32.47 mmHg, la media de So2 fue de 85.15%, la media de TLC fue de 62.14%, el RV de 65.42%, y la DLCO de 45.88% (cuadro 2).

En los hallazgos tomográficos de los pacientes mediante la escala semicuantitativa de Kazerooni, la media del índice de fibrosis fue de 2.17 y de enfisema fue de 20.90% (cuadro 3).

En cuanto a la media de los datos ecocardiográficos de los pacientes, la FEVI fue de 66.27%, el FAC fue de 36.90%, la PSAP en los pacientes fue de 48.36 mmHg, el índice de TEI del VD fue de 0.70, el Strain del VD de -9.35%, la onda S del VD de 12.18 cm/s, el TAPSE fue de 19.72 mm, y solo 7 pacientes (63.6%) tenían HP en base a la PSAP > 40 mmHg por ecocardiograma (cuadro 4).

Cuando se compararon los datos ecocardiográficos con la presencia o no de HP encontramos que la media del Strain del VD fue de -8.44% en los pacientes que tenían HP y -10.95% en los que no tenían HP ($p = 0.27$), la media del índice de TEI del VD fue de 0.85 en el grupo que tenía HP y 0.45 en el grupo que no tenía HP ($P = 0.37$), el TAPSE fue de 17.57 mm en los pacientes que tenía HP y 23.5 mm en los que no tenía HP ($p = 0.032$) (cuadro 5, figura 2, 3 y 4), la media de la onda S del VD fue de 11.12 cm/s en el grupo que tenía HP y 11.32 en los que no tenía HP ($p = 0.92$) y el FAC en los pacientes que tenían HP fue de 36.33% y 37.75% en los que no tenían HP ($p = 0.64$) (cuadro 5).

DISCUSION

El enfisema pulmonar y la FPI son entidades definidas por distintos criterios clínicos, funcionales, radiológicos y patológicos^{6,7}. En forma reciente se ha descrito la asociación de FPI con enfisema pulmonar denominado CFPE, fenotipo que se caracteriza por menor supervivencia en relación a pacientes con FPI siendo la presencia de hipertensión pulmonar grave uno de los principales factores^{5,6}.

En nuestro estudio encontramos que de los 11 pacientes estudiados el 100% fueron del género masculino, con edad promedio de 66 años, y en un alto porcentaje (81.8%) historia de tabaquismo, datos que coinciden con un estudio previo realizado en nuestro instituto y publicado por Mejía et al⁵, además de reproducir datos externos como son

los reportados en las revisiones de Portillo et al²⁶ en donde describe las mismas características que encontramos en nuestro estudio. Además que estos hallazgos coinciden con las descripciones de Auerbach¹¹ en estudios de autopsia en donde sugirió la importancia del tabaquismo como posible agente responsable de este fenotipo debido a la alta proporción de pacientes fumadores descritos en las diferentes series^{5, 7, 27}. Por otro lado, los hallazgos clínicos encontramos en nuestro estudio no muestran diferencia con los otros fenotipos de la FPI^{1, 2, 4} en donde los síntomas como la disnea y la tos se encuentran en el 100% de los casos, a la exploración física las acropaquias en el 36.3%, y crepitantes en velcro en el 100%, que se corresponde con lo descrito en la literatura^{6, 7, 24, 26, 27}. Así mismo el comportamiento funcional se caracterizan por presentar un patrón restrictivo como en otras EPID, los pacientes en nuestro estudio presentaron un patrón funcional restrictivo leve a moderado (66.6%), pero es relevante hacer mención que de acuerdo al grado de restricción las alteraciones en la difusión fueron graves en este fenotipo de FPI, en donde encontramos que la DLco mostro un trastorno grave (45.8%), lo cual se asocia con la presencia de hipoxemia de grado leve a moderado que corresponde con lo encontrado en nuestro estudio y lo descrito en otras publicaciones^{5,6,7,24,26,27}. Esta disociación entre la mecánica pulmonar y difusión de gases se ha explicado por la presencia de hiperinsuflación con aumento de la complianza pulmonar por perdida de la elasticidad en las áreas enfisematosas, compensando la perdida de volumen pulmonar debido a la fibrosis, llevando a un patrón de mecánica pulmonar seudonormal, por lo que el seguimiento de la evolución clínica a través de función pulmonar en los casos de CFPE no nos permite evaluar adecuadamente cual es el factor pronóstico para supervivencia. Así mismo, los hallazgos encontrados en la radiografía y tomografía son indistintos a los encontrados en casos típicos de FPI en donde lo que se observa es un patrón intersticial o infiltrados reticulonodulares de distribución bibasal y periférica con áreas de panalización. Aunado a ello, de igual forma los hallazgos de enfisema están dados por áreas de hiperclaridad en los vértices (lóbulos superiores) al igual indistinguibles de los casos de EP. Por lo que las características detectadas por imagen tomográfica, aunque no se cuente con estudio morfológico de las áreas alteradas, los reportes de la literatura han demostrado que hay correlación entre los hallazgos tomográficos con los histopatológicos^{1-7,12-24, 26, 27,36}.

La presencia de HP detectada por ETT se presentó en el 63.6% de nuestros pacientes, coincidiendo con lo descrito en la literatura^{5, 6, 24, 26, 27, 28}. Sin embargo, a pesar de la presencia o ausencia de HP, en todos los pacientes con CFPE logramos identificar la presencia de DVD. Al comparar los marcadores de DVD en los casos con HP y sin HP solo el Strain del Vd se encontró alterado en ambos grupos, mientras que

otros parámetros de DVD como son el TAPSE e índice de Tei estuvieron presente en los pacientes con HP. A pesar que el tamaño muestral en este estudio es pequeño, consideramos que de conservarse la tendencia observada, los datos de DVD aun en ausencia de HP, es una alteración hemodinámica asociada al CFPE, y que cuando se presenta HP se empiezan a alterar otros parámetros de DVD, lo cual puede estar ligado al pronóstico de la enfermedad.

No olvidemos que se ha descrito que el Strain del VD tiene una correlación importante con variables obtenidas por cateterismo cardiaco derecho^{27, 29-35}, por lo que el usar este parámetro nos da una mejor apreciación de las alteraciones hemodinámicas en los pacientes, y esta podría desplazar en la evaluación de función del VD mas que la estimación de la PSAP, la cual es discutible dado que subestima la presencia de HP.

Por lo que consideramos que este trabajo es un estudio exploratorio que sirve de base para dar seguimiento a estos pacientes y valorar el impacto pronóstico de los índices de DVD medidos por ETT en pacientes con síndrome CFPE y pacientes con FPI en forma prospectiva.

CONCLUSIONES

- Todos los pacientes con síndrome CFPE presentan evidencia de DVD.

- Otros índices de DVD, como el TEI y TAPSE solo evidencian DVD en presencia de HP. Sin embargo, el Strain puede evidenciar DVD a pesar de no existir HP estimada por ETT, por lo que puede ser un mejor parámetro para valorar la presencia de DVD tempranamente en pacientes con CFPE.
- Por lo tanto los hallazgos en nuestro estudio sugieren que el Strain VD puede ser un indicador más importante que la PSAP estimada por ETT en detectar pacientes tempranamente con riesgo de peor pronóstico y menor supervivencia

Bibliografía

1. ATS/ERS: American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2002, 165: 277-304.
2. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med Vol 183. pp 788–824, 2011.
3. American Thoracic Society: Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International Consensus Statement. Am J Respir Crit Care Med

2000, 161: 646–664.

4. Selman M, Carrillo G, Estrada A et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. *Plos one* 2007, 2; e482.
5. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suárez T, Alonso D, Barrientos E, Gaxiola M, Navarro C, Selman M: Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009, 136: 10-15.
6. Jankowich D. Rounds S. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema Syndrome A Review. *Chest* 2012; 141 (1): 222-231.
7. Cottin V, Nunes H, Brillet P, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J.* 2005; 26:586-93
8. Nuñez – Naveira L, Montero – Martinez C, Ramos – Barbon D. Oxidación, inflamación y modificaciones estructurales. *Arch Bronconeumol.* 2007; 43: 18 – 29.
9. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:532–55
10. Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Hardin KA, Kenyon NJ, Albertson TE, et al. Geoepidemiology of COPD and idiopathic pulmonary fibrosis. *J Autoimmun.* 2009 Dec 15
11. Auerbach O, Garfinkel L, Hammond E. Relation of Smoking and Age to Findings in Lung Parenchyma: A Microscopic Study. *Chest.* 1974; 65:29-35.
12. Wiggins J, Strickland B, Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment. *Respir Med.* 1990; 84:365–9.
13. Doherty MJ, Pearson MG, O'Grady EA, Pellegrini V, Calverley PM. Cryptogenic fibrosing alveolitis with preserved lung volumes. *Thorax.* 1997;52:998–1002.
14. Grubstein A, Bendayan D, Schactman I, Cohen M, Shitrit D, Kramer MR. Concomitant upper-lobe bullous emphysema, lower-lobe interstitial fibrosis and pulmonary hypertension in heavy smokers: report of eight cases and review of the literature. *Respir Med.* 2005; 99:948–54.
15. Silva DR, Gazzana MB, Barreto SS, Knorst MM. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema in smokers. *J Bras Pneumol.* 2008; 34:779–86.

16. Kosacka M, Brzecka A, Jankowska R, Lewczuk J, Mroczek E, Weryńska B. Combined pulmonary fibrosis and emphysema-case report and literature review. *Pneumonol Alergol Pol.* 2009; 77:205–10.
17. Jankowich MD, Polsky M, Klein M, Rounds S. Heterogeneity in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respiration.* 2008; 75:411–7.
18. Casas JP, Abbona H, Robles A, López AM. Volúmenes pulmonares normales en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y enfisema. *Medicina (B Aires).* 2008; 68:282–4.
19. Aduen JF, Zisman DA, Mobin SI, Venegas C, Álvarez F, Biewend M, et al. Retrospective study of pulmonary function tests in patients presenting with isolated reduction in single-breath diffusion capacity: implications for the diagnosis of combined obstructive and restrictive lung disease. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82:48–54.
20. Mura M, Zompatori M, Pacilli AM, Fasano L, Schiavina M, Fabbri M. The presence of emphysema further impairs physiologic function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care.* 2006;51:257–65.
21. Akagi T, Matsumoto T, Harada T, Tanaka M, Kuraki T, Fujita M, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2009; 103:1209–15.
22. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kawakami S, Honda T, Kubo K. Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology.* 2010; 15:265–71.
23. Arce S, Molinari L, De Vito E. Evolución funcional respiratoria en dos pacientes con enfisema y fibrosis pulmonar. *Medicina (B Aires).* 2009; 69:350–2.
24. Cottin V, Brillet PY, Nunes H, Cordier J.F. Groupe d'étude et de recherche sur les maladies "orphelines" pulmonaires (GERM"O"P). Combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Presse Med.* 2007; 36:936-44
25. Departamento de estadística del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratoria de México, 2011.
26. Portillo K. Sánchez, Morera J. Revisión: Combinación de fibrosis pulmonar y enfisema. *ArchBronconeumol.* 2010;46(12):646–651
27. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J.* 2010; 35:105-11.
28. Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC, Kawut S.M. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007; 132:998-1006

29. Rudski L. Chair. Lai W. Afilalo J. Hua L. Handschumacher M. Chandrasekaran K. Et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:685-713.
30. Nathan S. Shlobin O. Barnett S. Saggarr R. et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine* (2008) 102, 1305e1310
31. Milan A. Magnino C. Veglio F. Echocardiographic Indexes for the Non-Invasive Evaluation of Pulmonary Hemodynamics. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:225-39
32. Kosiborod M. Wackers F. Assessment of Right Ventricular Morphology and Function. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, volume 24, number 3, 2003
33. Horton K. Meece R. Hill J. Assessment of the Right Ventricle by Echocardiography: A Primer for Cardiac Sonographers. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22:776-792.
34. Vizza C. Lynch J. Ochoa L. Richardson G. Trulock E.. Right and Left Ventricular Dysfunction in Patients with Severe Pulmonary Disease. *Chest* 1998;113;576-583
35. Utsunomiya H. Nakatani S. Okada T. Kanzaki H. Kyotani S. Et al. A simple method to predict impaired right ventricular performance and disease severity in chronic pulmonary hypertension using strain rate imaging. *International Journal of Cardiology* 147 (2011) 88–94.
36. Kazerooni E. Martinez F. Flint A. Jamadar D. et al. Thin-Section CT Obtained at 10-mm Increments versus Limited Three-Level Thin-Section CT for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Correlation with Pathologic Scoring. *AJR* 1997; 169: 977–983.
37. Rogliani P. Mura M. Mattia P. Ferlosio A. Farinelli G. Mariotta S. et al. HRCT and histopathological evaluation of fibrosis and tissue destruction in IPF associated with pulmonary emphysema. *Respiratory Medicine* (2008) 102, 1753–1761.

Cuadro 1. Características y manifestaciones clínicas en 11 pacientes con síndrome combinado fibrosis pulmonar y enfisema.

Variable	n = 11
Genero M/F n	11/0

Edad años, mediana (rango)	66.45 (58 - 81)
Tabaquismo, n %	9 (81.8)
Activo/Ex fumador, n (%)	1/6
Disnea, n (%)	11 (100)
Tos, n (%)	11 (100)
Expectoración, n (%)	9 (81.8)
ERGE, n (%)	1 (9.1)
Pérdida de peso, n (%)	5 (45.5)
Acropaquias, n (%)	4 (36.3)
Crepitantes, n (%)	11 (100)
Tiempo de síntomas respiratorios meses, mediana (rango)	21.27 (6 - 60)

n: número, % porcentaje.

Cuadro 2. Pruebas de función pulmonar en pacientes con síndrome combinado fibrosis pulmonar y enfisema.

Variable	n = 11
FEV1/FVC	87.16 ± 6.28

FEV1 % pred	73.63 ± 16.81
FVC % pred	66.63 ± 15.50
PaO2 mmHg	53.25 ± 7.80
PaCO2 mmHg	32.47 ± 7.62
SO2 %	85.15 ± 6.20
TLC % pred	62.14 ± 10.51
RV % pred	65.42 ± 26.13
DLCO % pred	45.88 ± 17.31

Datos son presentados como media ± DE. FEV1: volumen espirado en el primer segundo, % del predicho; FVC: capacidad vital forzada, % del predicho; PaO2: presión arterial de oxígeno; PaCO2: presión arterial de dióxido de carbono; SO2: saturación de O2, TLC: capacidad pulmonar total; RV: volumen residual; DLCO: difusión de monóxido de carbono.

Cuadro 3. Hallazgos en la tomografía computarizada de alta resolución

Variable	n = 11
Índice de fibrosis	2.17 ± 0.36
Porcentaje de enfisema	20.90 ± 10.44

Datos son presentados como media ± DE.

Cuadro 4. Datos ecocardiográficos de función ventricular derecha en pacientes con síndrome combinado fibrosis pulmonar y enfisema.

Variable	n = 11
FEVI %	66.27 ± 5.96
FAC, %	36.90 ± 4.38
PSAP, mmHg	48.36 ± 15.03
Tei VD	0.70 ± 0.35
Strain VD, %	-9.35 ± 6.23
Onda S VD, cm/s	12.18 ± 3.72
TAPSE, mm	19.72 ± 5.21
Con HP*, n (%)	7 (63.6)

Datos son presentados como media ± DE o n (%). FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FAC: cambio del área fraccional; VSF: volumen sistólico final; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; TEI VD, VI o RVMPI: índice de rendimiento miocárdico del ventrículo derecho e izquierdo; HP: hipertensión pulmonar.

*Basados en los reportes de puntos de corte de HP ≥40 mmHg. n= numero,

Cuadro 5. Mediciones ecocardiográficas de disfunción ventricular derecha e hipertensión pulmonar (HP)

Variable	Con HP	Sin HP
----------	--------	--------

	<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 4	<i>P</i>
Strain VD, %	-8.44 ± 6.53	-10.95 ± 6.21	0.27
Tei VD, %	0.85 ± 0.35	0.45 ± 0.21	0.037
Onda S VD, cm/s	11.12 ± 3.28	11.32 ± 3.61	0.92
FAC, %	36.33 ± 4.45	37.75 ± 4.78	0.64
TAPSE, mm	17.57 ± 1.32	23.5 ± 3.01	0.032

%: porcentaje, n: numero, cm/s: centímetro/segundo, HP: hipertensión pulmonar.
 HP ≥ 40 mmHg

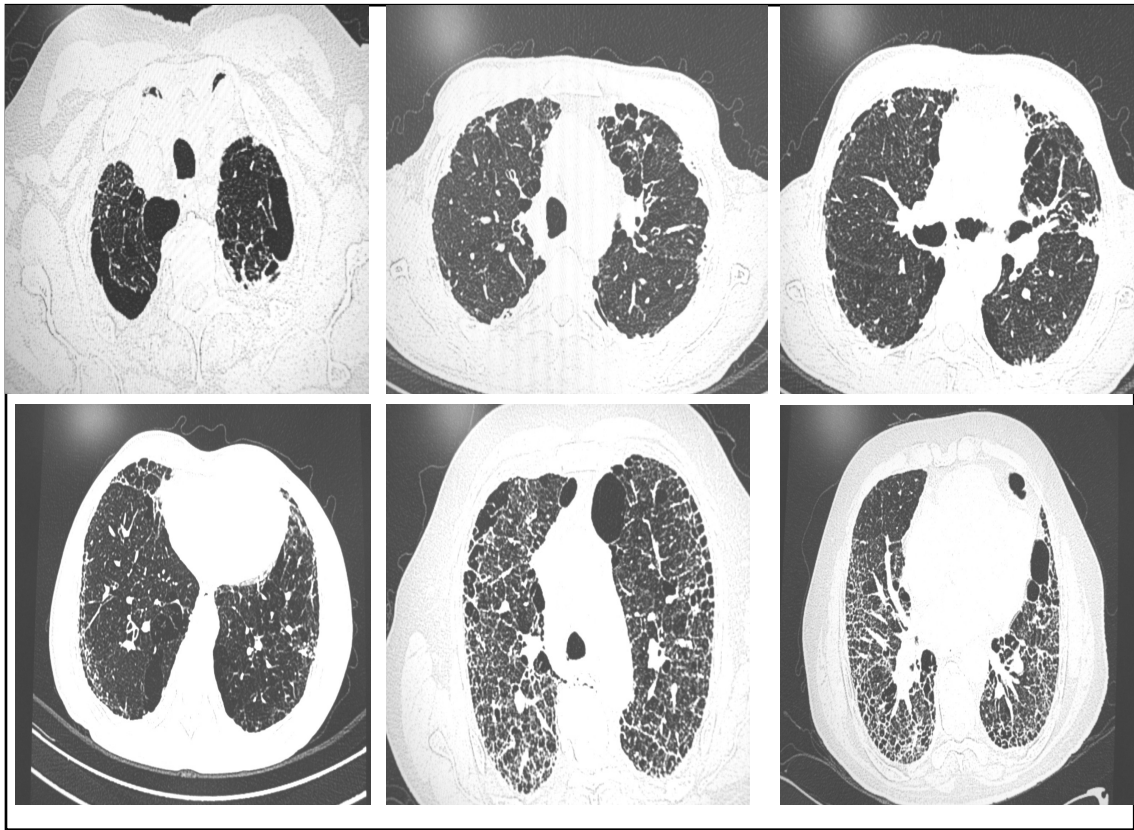


Figura 1. Imagen de la TCAR en pacientes con CFPE.

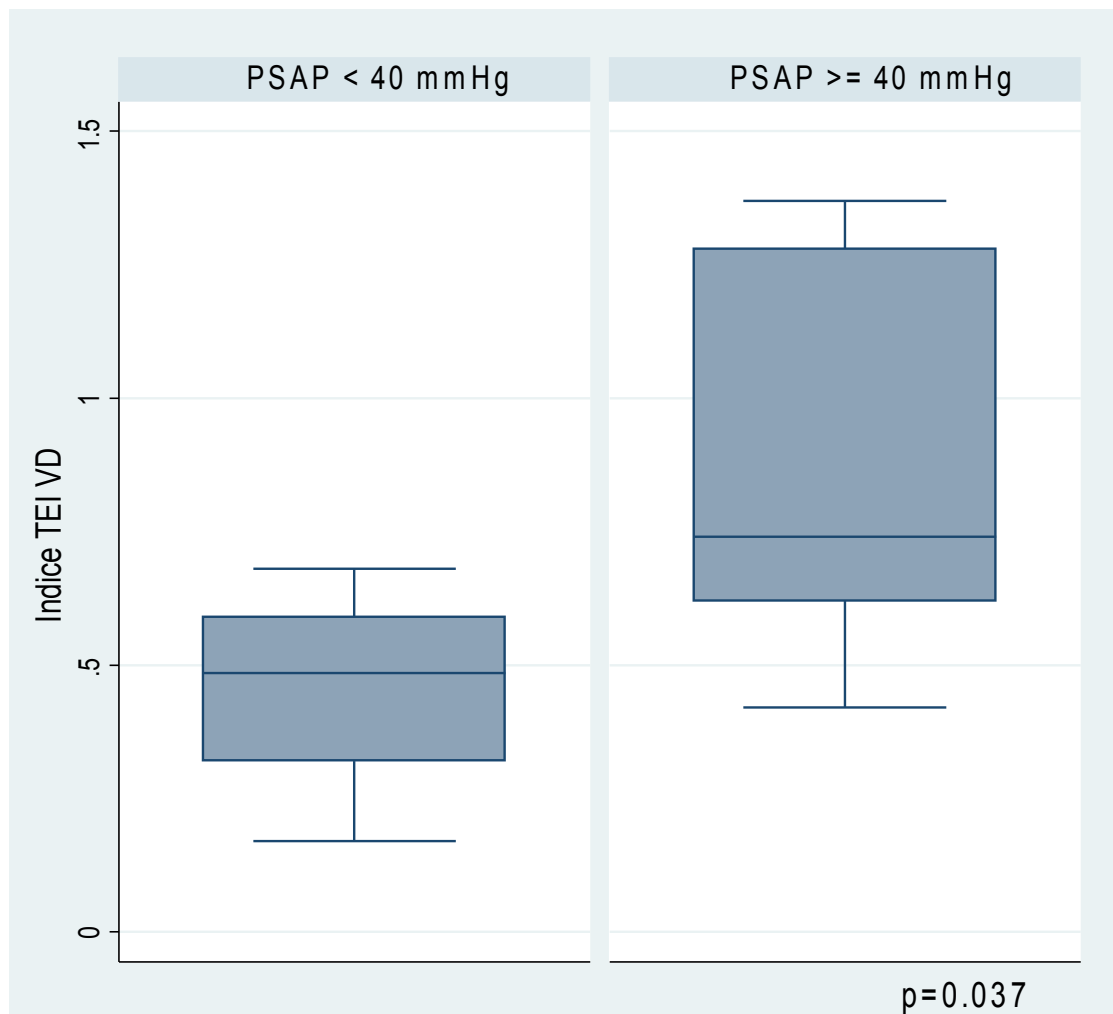


Figura 2. Parámetros ecocardiográficos de disfunción ventricular derecha y PSAP. Tei o índice de rendimiento miocárdico del ventrículo derecho, PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar.

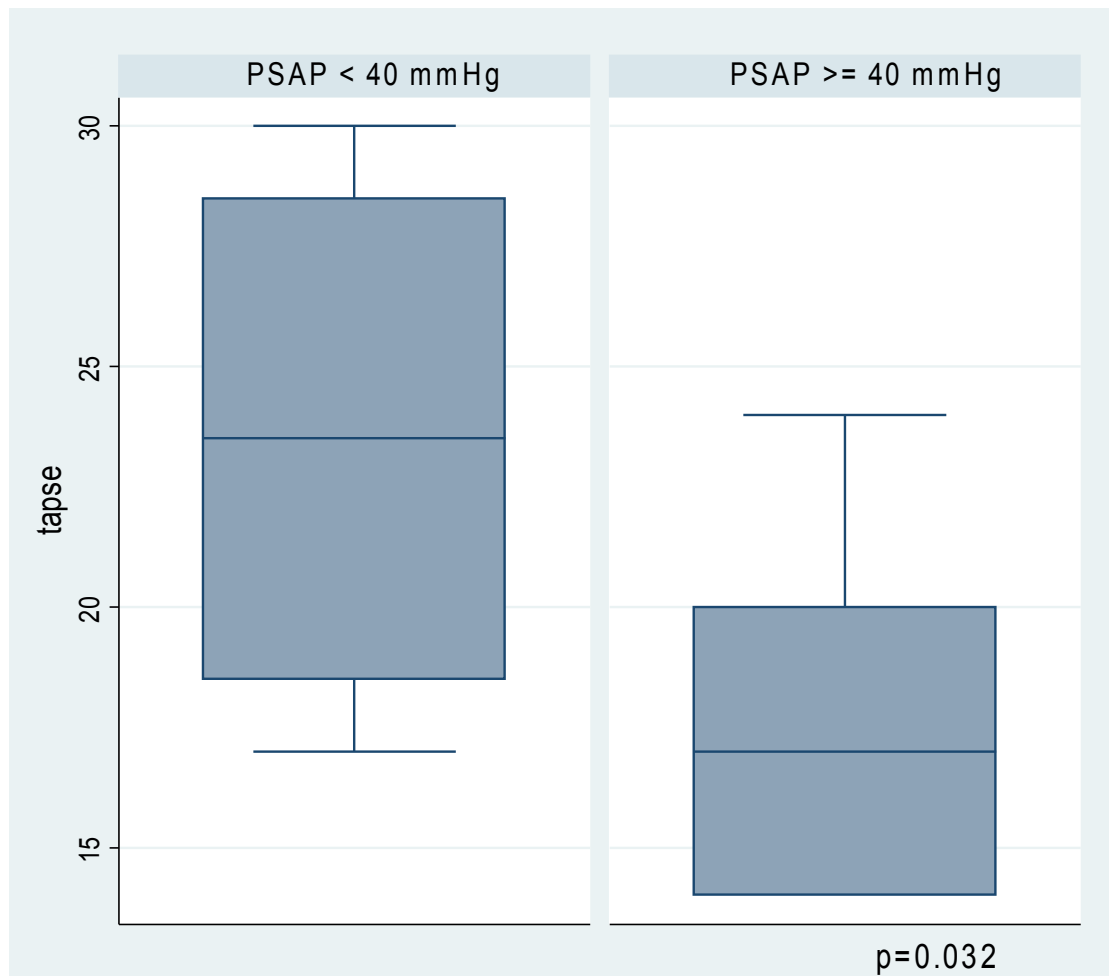


Figura 3. Parámetros ecocardiográficos de disfunción ventricular derecha y PSAP. TAPSE: excursión sistólica del plano anular tricuspideo, PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar.

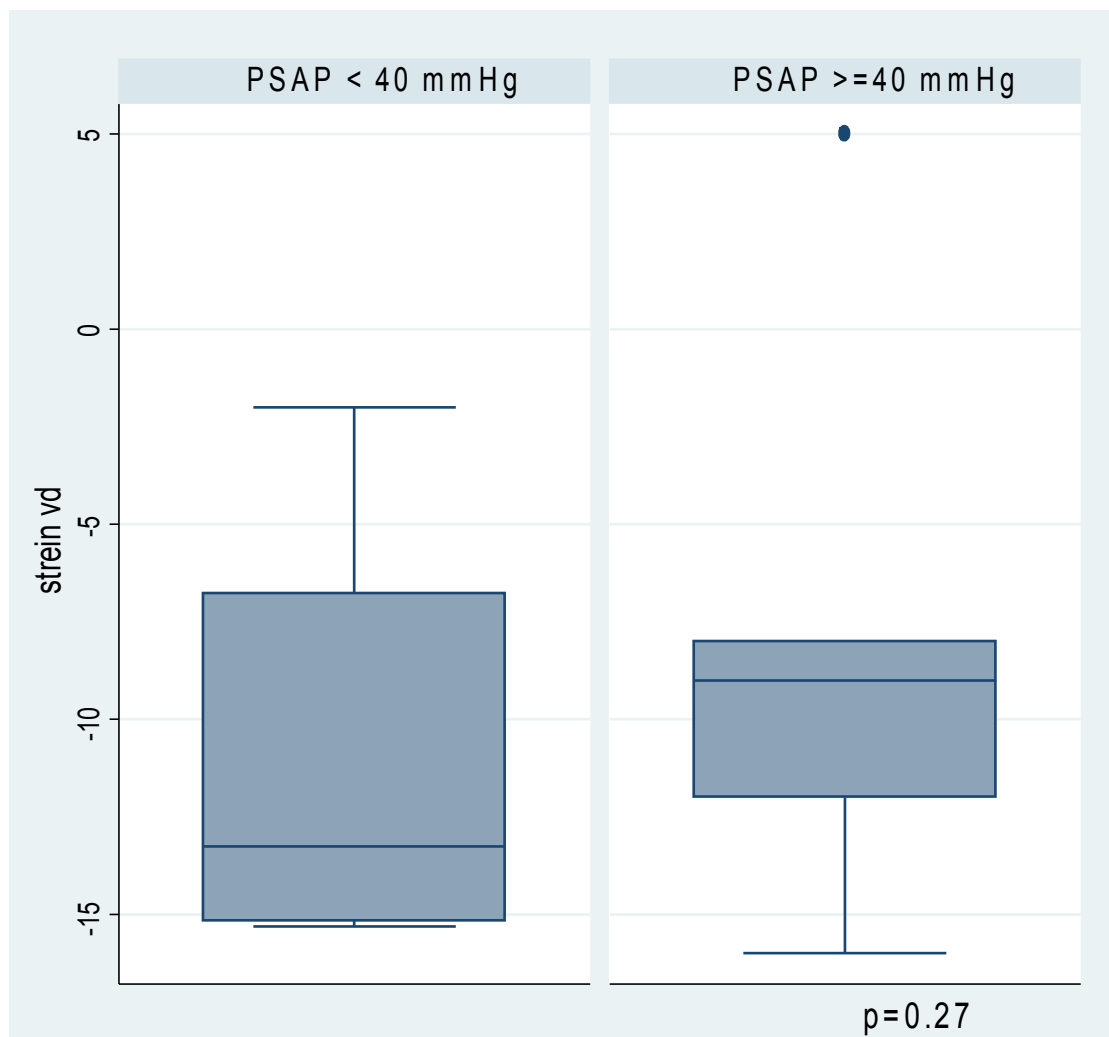


Figura 4. Parámetros ecocardiográficos de disfunción ventricular derecha y PSAP. Strain: imagen de deformación longitudinal, PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar.

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Evaluación de parámetros de función ventricular derecha por ecocardiograma en pacientes con síndrome combinado fibrosis pulmonar idiopática y enfisema (CFPE).

CUESTIONARIO NO. _____ FECHA _____ EXP. _____

DATOS GENERALES.

NOMBRE: _____
 EDAD: _____ SEXO: _____ PESO: _____ TALLA: _____
 FECHA DE NACIMIENTO: _____
 PROFESION: _____
 NIVEL SOCIECONOMICO: _____

ANTECEDENTES

TABAQUISMO: SI _____ NO _____ TIEMPO _____ CIGARROS/DIA _____ IT _____
 SUSPENSION DEL TABAQUISMO: SI _____ NO _____ TIEMPO _____

EXPOSICIONES: SOLVENTES _____ BIOMASAS _____ AÑOS _____ HORAS/DIA _____
 SUSPENSION _____ IE _____

OTROS: POLVOS ORGANICOS _____

INORGANICOS _____

AÑOS/ EXPOSICION _____ HORAS/EXP. _____ IE _____

COMORBILIDADES:

TX _____

TX PARA ENFERMEDAD PULMONAR _____
 02 _____ HORAS _____

CUADRO CLINICO: TOS _____ TIEMPO _____

SECA _____ PRODUCTIVA _____

DISNEA MRC 0 _____ 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ TIEMPO _____

CLASE FUNCIONAL NYHA: CLASE I _____ CLASE II _____ CLASE III _____ CLASE IV _____

TIEMPO _____

ACROPAQUIAS SI _____ NO _____

OTROS SINTOMAS _____ TIEMPO _____

DX: FIBROSIS PULMONAR _____ TIEMPO _____

SD COMBINADO _____ TIEMPO _____

FISIOLOGIA PULMONAR:

PRUEBAS	FECHA	RESULTADO
SATURACION REPOSO %		
SATURACION EJERCICIO%		
CAMINATA METROS		
ESPIRIMETRIA:		
FEV1/FVC		
FEV1% (Lt)		
FVC% (Lt)		
PLETISMOGRAFIA:		
TLC% (Lt)		
VR% (Lt)		
VE% (Lt)		
TLCO% (Lt)		

TOMOGRAFIA

HALLAZGOS:	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
FIBROSIS (grado)					
ENFISEMA (%)					

ECOCARDIOGRAMA:

VENTRÍCULO IZQUIERDO:

DDFVI _____ DSFVI _____ SIV _____ PP _____ PATRÓN DE LLENADO _____

FEVI _____ VSF _____ FAC _____ índice de Tei _____ strain VI _____ DTI VI _____

AI _____ VOLUMEN AI _____

VENTRÍCULO DERECHO:

DDFVD _____ PAVD _____ TACP _____ EXC. AVT _____ índice de Tei _____

VD _____

Strain VD _____ DTI VD _____ Patrón de llenado VD _____ VCI _____ AD _____

CAFVD _____ PSAP _____

CONCLUSIONES: _____

Variables a estudiar:

Variables	Tipo
Parámetros ecocardiográficos:	

ANEXO 2

• FAC%	Cuantitativa continua
• PSAP mmHg	Cuantitativa continua
• Índice Tei VD	Cuantitativa continua
• Strain VD%	Cuantitativa continua
• Onda S VD cm/s	Cuantitativa continua
• TAPSE mm	Cuantitativa continua
• FEVI %	Cuantitativa continua
• HP	Dicotómica
Edad en años	Cuantitativa discreta
Género	Dicotómica
Tabaquismo	Dicotómica
Síntomas clínicos:	
• Disnea	Dicotómica
• Tos	Dicotómica
• Expectorcación	Dicotómica
• Pérdida de peso	Dicotómica
• ERGE	Dicotómica
Signos clínicos:	
• Acropaquias	Dicotómica
• Crepitantes	Dicotómica
Tiempo de evolución de los síntomas en meses	Cuantitativa discreta
Parámetros de función respiratoria:	
• FEV1/FVC	Cuantitativa continua
• FEV1%	Cuantitativa continua
• FVC%	Cuantitativa continua
• PaO2 mmHg	Cuantitativa continua
	Cuantitativa continua

• PaCO2 mmHg	Cuantitativa continua
• SO2% reposo	Cuantitativa continua
• TLC%	Cuantitativa continua
• RV%	Cuantitativa continua
• DLCO%	
TAC:	
• Índice de fibrosis	Cuantitativa continua
• Enfisema%	Cuantitativa continua



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
ISMAEL COSÍO VILLEGAS



"2011, Año del Turismo en México"

COMITÉ DE CIENCIA Y BIOÉTICA EN INVESTIGACIÓN

México, D. F., 31 de Mayo de 2011
DI/CCB/136/11

Dra. Mayra Mejía Ávila
Investigador Principal.

Por este medio me permito entregar a Usted la siguiente documentación:

Carta de aprobación del protocolo: **RELACION DE MARCADORES DE DISFUNCION VENTRICULAR DERECHA CON HIPERTENSION PULMONAR EN DIFERENTES FENOTIPOS DE FIBROSIS PULMONAR IDIOPATICA (SX. COMBINADO FIBROSIS-ENFISEMA) Y ENFISEMA PULMONAR.**

Código asignado por el Comité C19-11 con Obligaciones del Investigador.

- Consentimiento Informado, sellado.
- Fotocopia del formato INER DI-01 (05-2009) "Informe al Titular de sus Datos Personales" que deberá ser entregado cada vez que registre a personas en algún protocolo de investigación y éstas depositen información personal confidencial. El paciente deberá requisitar de puño y letra los rubros **Nombre, fecha y firma**, por duplicado. En caso de que el paciente no sepa leer ni escribir, la persona a cargo le auxiliará, registrará su nombre, firma y añadirá una nota aclaratoria al respecto. El acuse de entrega se deberá archivar en la carpeta que contenga la información, en el protocolo de investigación. Lo anterior es con el fin de dar seguimiento a los Lineamientos para Protección de Datos Personales, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 30 de septiembre de 2005.
- Reglamento de la Subdirección de Servicios Auxiliares de Diagnóstico y Paramédicos para autorización de estudios de laboratorio e imagen a Protocolos de Investigación Clínica con financiamiento interno y externo.

Reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dra. Rocio Chapela Mendoza
Presidente del Comité.

