

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“DETECCIÓN DE CORTOCIRCUITO INTRAPULMONAR EN PACIENTES CON
CIRROSIS HEPÁTICA MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA TRANSTORÁCICA
CONTRASTADA”**

Por

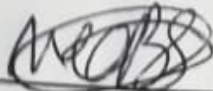
DR. FRANCISCO CRUZ RAMOS

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
SUBESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA-HEMODINAMIA**

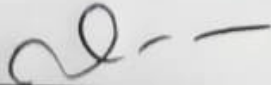
DICIEMBRE, 2019

**"DETECCIÓN DE CORTOCIRCUITO INTRAPULMONAR EN PACIENTES
CON CIRROSIS HEPÁTICA MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA
TRANSTORÁCICA CONTRASTADA"**

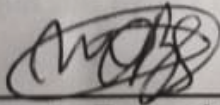
Aprobación de la tesis:



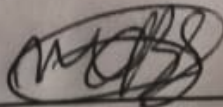
Dr. Mario Alberto Benavides González
Director de la tesis



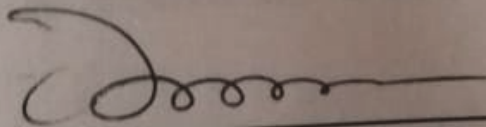
Dr. Med. Raúl Reyes Araiza
Coordinador de Enseñanza



Dr. Mario Alberto Benavides González
Coordinador de Investigación



Dr. Mario Alberto Benavides González
Profesor Titular del Programa



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todas aquellas personas que hicieron posible, de forma directa o indirecta, la realización del presente trabajo de tesis. Sin su apoyo, no hubiera podido lograrlo.

Le agradezco primeramente a Dios, por darme la inteligencia y el carácter necesarios para superar todos los retos académicos que se me presentaron.

Le agradezco a mis padres, por el cariño y el apoyo incondicional que me han brindado siempre. Son el motor que me ayuda a combatir y seguir adelante en los momentos difíciles.

Finalmente, quiero agradecer a mis asesores de tesis Dr. Mario Alberto Benavides González (Jefe del Servicio de Cardiología-Hemodinamia), al Dr. José Alberto González González; así como a mi Jefe de Enseñanza, el Dr. Med. Raúl Reyes Araiza, por brindarme su confianza, experiencia y conocimientos para construir este trabajo.

DEDICATORIA

A mis padres:

Licenciado Francisco Cruz Cruz.

Sra. María Luisa Ramos Gómez.

Por todo su esfuerzo dedicado a mi formación.

A mis hermanos:

Licenciada Ana Luisa Cruz Ramos.

Licenciado Ulises Cruz Ramos.

Por apoyarme en todo momento.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN	1
Capítulo II	
2. MARCO TEÓRICO.....	3
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	14
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	15
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	16
Capítulo VI	
6. RESULTADOS.....	21
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	28
Capítulo VIII	
8. ANEXOS (ejemplo).....	30
8.1 Detección cortocircuito Modo M.....	30
8.2 Carta de Consentimiento	31

Capítulo IX

9. BIBLIOGRAFÍA..... 33

Capítulo X

10. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO..... 35

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Severidad de hipoxemia	6
2. Características de los participantes de estudio.....	24
3. Cuartiles de la variable categórica Modo M	25

INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico	Página
1. Distribución de Género	21
2. Etiología de Cirrosis.....	22
3. Cortocircuito.....	23
4. Relación hombres por cuartil.....	25
5. Media de edad por cuartil.....	26

LISTA DE ABREVIATURAS

SHP: síndrome Hepatopulmonar

DVIP: Dilataciones Vasculares Intrapulmonares

ETT: Ecocardiograma Transtorácico

RESUMEN

Introducción: El síndrome hepatopulmonar (SHP) es una complicación de los pacientes con insuficiencia hepática crónica. La detección de esta patología es mediante ecocardiografía contrastada con solución salina, considerando los latidos que tarda el paso de burbujas de cavidades cardiacas derechas a izquierdas. Sin embargo, al utilizar los latidos cardiacos, el paso de burbujas puede verse afectado por factores hemodinámicos y anatómicos. Por lo anterior, se requiere de hace uso de una variable no modificable para otorgar mayor validez al procedimiento

Material y Métodos: Es un estudio prospectivo con pacientes con cirrosis hepática Child Pugh C. Se les realizó a 32 pacientes un ecocardiograma transtorácico contrastado y se determinó la detección de cortocircuito intrapulmonar considerando tanto el criterio actualmente establecido (latidos cardiacos), como por el tiempo, en milisegundos, en que tarda el paso de burbujas de cavidades derechas a izquierdas, esto último con método Modo M. Para el análisis estadístico, se recabó la información en una base de datos en el programa Microsoft Excel versión 2018 y se analizó con el programa estadístico R versión 3.5.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Resultados: De los 32 pacientes analizados, 24 eran hombres (75%) y 8 mujeres (25%). La media de edad de los participantes fue de 57 años con una desviación estándar de +/-11 años. La media de saturación de oxígeno en los participantes

fue de 93% (+/-2.8%). El cortocircuito intrapulmonar se presentó en 23 pacientes (72%) y 9 (28%) no lo presentaron. En cuanto a la determinación del cortocircuito por latidos, la mediana y rango intercuartilar de latidos en los pacientes con cortocircuito fue 5 (4-6) latidos. Y finalmente, en cuanto a determinación del cortocircuito por tiempo (en milisegundos) en modo M, la mediana y rango intercuartilar de milisegundos en los pacientes fue de 4,100 (3,220-9070) milisegundos.

Discusión y Conclusiones: En nuestro estudio se obtuvo una detección de cortocircuito en un 72% de la población estudiada, un porcentaje mayor al reportado a la literatura mundial (4-47%). En cuanto a la detección del cortocircuito, consideramos que se puede tener el diagnóstico de cortocircuito intrapulmonar si el paciente presenta un paso de burbujas de cavidades derechas a izquierdas en un lapso de 3,220 a 9070 milisegundos. En conclusión, se estableció un nuevo criterio para la detección de cortocircuito intrapulmonar, que bien pudiera utilizarse como alternativa a los latidos cardiacos y con ello eliminar la variabilidad que se presenta con ésta último método, dando así, mayor validez al procedimiento.

MARCO TEÓRICO:

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA:

La detección de cortocircuito intrapulmonar mediante ecocardiograma transtorácico contrastado utilizando latidos cardiacos, puede verse afectada por factores hemodinámicos y anatómicos. Por lo anterior, se requiere de hace uso de una variable no modificable para otorgar mayor validez al procedimiento.

ANTECEDENTES:

SÍNDROME HEPATOPULMONAR

El síndrome hepatopulmonar (SHP) es una complicación de los pacientes con insuficiencia hepática crónica, caracterizada por la triada de hipoxemia, dilataciones vasculares intrapulmonares, en el contexto de enfermedad hepática, hipertensión portal o cortocircuito portosistémico congénito¹.

Su definición data desde la década de los setentas cuando Kennedy y Knudson, en 1977, sugirieron el término “hepatopulmonar” para describir el trastorno del intercambio gaseoso que sufren los pacientes con cirrosis hepática alcohólica. En 1989 Sherlock definió el síndrome hepatopulmonar como la alteración de la oxigenación por dilataciones vasculares intrapulmonares (DVIPu) anormales en pacientes con patología hepática¹. La prevalencia varía de un 4-47%,

dependiendo del criterio diagnóstico, el método de detección utilizado y la población estudiada^{2,3}.

La etiología de este síndrome, como ya se mencionó, es la presencia enfermedad hepática crónica de cualquier etiología, particularmente cuando se asocia hipertensión portal; aunque también puede presentarse en pacientes con hipertensión portal aislada, es decir, sin enfermedad hepática subyacente.

Patogénesis y fisiopatología:

La patogénesis de la enfermedad no está bien definida, sin embargo, se han propuesto diferentes mecanismos en su desarrollo. Algunos de los mecanismos propuestos son los siguientes:

- Debido a la hipertensión portal, existe un aumento de la translocación bacteriana y liberación de toxinas (endotoxemia intestinal), lo que podría estimular la liberación de mediadores vasoactivos tales como el óxido nítrico (ON), monóxido de carbono y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Teniendo como resultado una vasodilatación pulmonar y angiogénesis.^{4 5}
- Incapacidad del hígado cirrótico para depurar de la circulación a los vasodilatadores pulmonares, una producción excesiva de vasodilatadores por el hígado y la inhibición de sustancias vasoconstrictivas.^{5,6}

Lo anterior se sustenta en estudios preclínicos y clínicos en los que niveles elevados de endotelina-1 y óxido nítrico pudieran tener un rol importante en la vasodilatación pulmonar.⁶

Todo este proceso patogenético se piensa que induce una dilatación en los capilares pulmonares y, ocasionalmente, malformaciones arteriovenosas. Estas dilataciones vasculares intrapulmonares (DVIP) alcanzan diámetros desde los 15 a 500 micrones (normal 8-15 micrones) y se asocian a la hipoxemia que ocurre en el síndrome hepatopulmonar. La hipoxemia que se produce por las DVIP es secundaria a un desacoplamiento ventilación-perfusión, a una limitación en la difusión de oxígeno y, muy raramente, por cortocircuito.⁷

Cuadro clínico:

Los pacientes se presentan con signos y síntomas de hepatopatía crónica, tales como astenia, adinamia, ascitis, esplenomegalia, red venosa colateral, ictericia, asterixis, osteoartropatía hipertrófica, ginecomastia, atrofia testicular, entre otros. Sin embargo, ninguno de ellos es sensible y específico para el síndrome hepatopulmonar.

Además del cuadro clínico de hepatopatía crónica, los pacientes presentarán signos y síntomas que serán resultado de la presencia de las dilataciones vasculares intrapulmonares:

1. Disnea: Alrededor del 80% de los pacientes se presentarán con disnea, ya sea al esfuerzo o en reposo. Sin embargo, no es un síntoma específico ya que pudiera ser secundaria a otras condiciones clínicas.
2. Platipnea y ortodeoxia
3. Hipoxemia

Diagnóstico:

Se debe sospechar de síndrome hepatopulmonar en aquellos pacientes con enfermedad hepática crónica que presenten disnea, platipnea/ortodeoxia y/o evidencia de alteración en la oxigenación, como una saturación por pulsoximetría <95%⁸. La alteración en la oxigenación deberá evaluarse con gasometría arterial y pulsoximetría para la detección de hipoxemia, la cual está definida como:

1. Elevación del gradiente alveolo-arterial (Gradiente A-a) ≥ 15 mmHg (2kPa).
2. Una PaO₂ <80 mmHg; y una PaO₂ <70 mmHg en pacientes >65 años.

Por medio de estas herramientas se puede evaluar la severidad de la hipoxemia y clasificarla en grado leve, moderado, severo y muy severo (tabla I).

Tabla I: Severidad de hipoxemia

Gradiente A-a	PaO ₂ al aire ambiente	Grado de Severidad
≥ 15 mmHg	≥ 80 mmHg	Leve
≥ 15 mmHg	≥ 60 mmHg y < 80 mmHg	Moderado
≥ 15 mmHg	≥ 50 mmHg y <60 mmHg	Severo
≥ 15 mmHg	<50 mmHg	Muy Severo

Además, se deberá evaluar la presencia de dilataciones vasculares intrapulmonares (DVIP) por medio de **ecocardiografía transtorácica contrastada**. Otros métodos para la detección de esta anomalía son la ecocardiografía transesofágica contrastada; el escaneo de la albumina macroagregada, por medio del marcaje con Tecnecio 99m y la angiografía pulmonar contrastada.

ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORACICA CONTRASTADA

La ecocardiografía transtorácica contrastada es aquella en la que se realiza una inyección al torrente sanguíneo de un agente que genera un incremento en la ecogenicidad de la sangre o el miocardio, produciendo, ya sea opacificación de las cámaras cardiacas o un incremento en la eco-densidad del miocardio. Este contraste ultrasonográfico es generado por la presencia de microburbujas.

El estudio se fundamenta en el efecto que tienen las microburbujas con las ondas de ultrasonido. Cuando las ondas ultrasonográficas son de baja potencia, las microburbujas dispersan el ultrasonido a nivel de la interfase gas-líquido, lo que da como resultado la detección de una señal intensa por el transductor. Aunado a lo anterior, las ondas ultrasonográficas provocan oscilación a las microburbujas, es decir, generan compresión y expansión de éstas, siendo la

frecuencia de resonancia de una microburbuja inversamente proporcional a su diámetro⁹.

La utilidad de la ecocardiografía transtorácica contrastada abarca:

- Detección de cortocircuito intrapulmonar o intracardiaco.
- Mejoría de señal Doppler.
- Opacificación del ventrículo izquierdo: Para la evaluación más exacta de defectos de contractilidad, la detección de trombos/masas intracavitarias.
- Perfusión miocárdica.

Para la realización de este estudio, en general, se utilizan dos tipos de agentes de contraste, aquellos para opacificar el ventrículo derecho y aquellos para opacificar el ventrículo izquierdo y miocardio. Dependiendo del tamaño de la microburbuja, puede quedar atrapada en la microvasculatura pulmonar o atravesarla y generar contraste en cavidades izquierdas. Las microburbujas de 1-5 μm , son capaces de atravesar los capilares pulmonares y generar una resonancia de 1.5-7 MHz.

Para el contraste de cavidades derechas, el agente más utilizado es la solución salina agitada. De acuerdo con los lineamientos de la guía de sociedad americana de ecocardiografía, el procedimiento es colocar en una jeringa 8 ml de sol. Salina al 0.9%, con 1 ml de aire y 1 ml de sangre. Se deberá agitar el contenido entre 2 jeringas conectadas por una llave de 3 vías. Cuando se tenga una adecuada

imagen de ambas cavidades, ya sea un eje apical 4 cámaras o un subcostal, se deberá inyectar la solución salina al torrente sanguíneo por medio de un acceso venoso periférico.

Se considera el estudio positivo para cortocircuito intracardiaco, si se observa contraste en cavidades izquierdas dentro de los primeros 3 latidos posteriores a la llegada de este a cavidades derechas. Y se considera positivo para cortocircuito intrapulmonar, en caso de observar las microburbujas en cavidades izquierdas hasta el 4to-6to latido¹⁰.

Por su parte, para el contraste de cavidades izquierdas, se manejan agentes prefabricados, la mayoría de ellos están hechos a base de gas de fluorocarbono de baja solubilidad, el cual es encapsulado en microburbujas de albumina y monosacáridos. La administración de estos agentes de contraste puede ser en bolo o infusión y el volumen infundido y la tasa de infusión dependerán del agente de contraste. Actualmente, existen 3 marcas diferentes de agentes de contraste aprobadas por la FDA¹¹:

- Lumason: El fabricante es Bracco Diagnóstics. Microburbujas de 1.5-2.5 μm .
- Definity: Fabricante – Lantheus Medical Imaging. Microburbujas de 1.1-3.3 μm .
- Optison: Fabricante – GE Healthcare. Microburbujas de 3-4.5 μm .

Ecocardiograma transtorácico contrastado en cortocircuito intrapulmonar

La detección de cortocircuito intrapulmonar en pacientes con enfermedad hepática crónica, como ya se mencionó con anterioridad, forma parte importante en el abordaje del síndrome hepatopulmonar; y para ello se han querido validar diferentes estudios de imagen, dentro de los cuales, el que actualmente es aceptado como estudio de elección, es el ecocardiograma transtorácico contrastado.

Su uso en la detección del cortocircuito intrapulmonar comenzó en la época de los setentas, cuando Seward et al. Realizaron dicho procedimiento a 60 pacientes con defectos congénitos cardiacos (previa realización de cateterismo cardiaco); logrando posicionar al ecocardiograma contrastado como el primer método no invasivo con alta sensibilidad y especificidad para la detección de cortocircuitos¹². Además, fueron los primeros en establecer la diferencia de cortocircuito intracardiaco del intrapulmonar con los latidos cardiacos, utilizando este método.

Posteriormente, en 1981 Hind, C.R. y Wong C. M. reportaron un caso de fístula arteriovenosa diagnosticada con ecocardiograma transtorácico (ETT) Contrastado. Krowka et al., por su parte, describieron el diagnóstico de DVIP mediante ETT Contrastado. En 2004 Kim, B.J. et al describieron la prevalencia de cortocircuito intrapulmonar mediante ETT contrastado, en pacientes cirróticos candidatos a trasplante.

Sin embargo, el ETT contrastado, con los criterios actualmente usados, presenta algunas limitaciones en el diagnóstico de los cortocircuitos¹³. Dado que el criterio utilizado son los latidos cardiacos, la detección del cortocircuito pudiera verse afectada por:

- Detección del cortocircuito se altera con:
- Gasto cardiaco
- Frecuencia cardiaca
- Tamaño del shunt
- Sobredetecta cortocircuitos intrapulmonares
- Falta de estudios que comprueben su veracidad

JUSTIFICACIÓN:

Justificación: La detección del cortocircuito intrapulmonar pudiera verse afectada si se consideran como variable a la frecuencia cardiaca, ya que tradicionalmente el cortocircuito es medido mediante el número de latidos en que tarda de pasar el medio de contraste del hemicardio derecho al hemicardio izquierdo. Pero no se toma en cuenta en que el rango de normalidad de la frecuencia cardiaca es muy amplio (60-99 latidos por minuto) e incluso en ocasiones puede acompañarse de bradi o taquiarritmia y no se considera en la actualidad ningún factor de corrección.

Es por ello que se consideró una variable no modificable como el tiempo.

Relevancia: Otorgará menor variabilidad en la detección del cortocircuito pulmonar.

Originalidad: No hay estudios publicados hasta el momento que utilicen este método de detección del cortocircuito intrapulmonar.

Factibilidad: Este proyecto es altamente factible ya que existe un gran número de pacientes en nuestro hospital que cumplen con los criterios de inclusión de la población a estudiar. Además, se cuenta con el recurso material para realizar el procedimiento.

Impacto: Podría modificar las recomendaciones de las diferentes sociedades de ecocardiografía sobre el método de detección de cortocircuito derecha-izquierda así como el criterio diagnóstico.

HIPÓTESIS:

Hipótesis verdadera:

El ecocardiograma transtorácico contrastado es eficaz para la detección de cortocircuito intrapulmonar utilizando milisegundos.

Hipótesis Nula:

El ecocardiograma transtorácico contrastado no es eficaz para la detección de cortocircuito intrapulmonar utilizando milisegundos.

OBJETIVOS:

Objetivo Primario:

Determinación de la presencia y medición cronológica del cortocircuito intrapulmonar tomando en cuenta el tiempo en observar microburbujas en cavidades izquierdas.

MATERIAL Y MÉTODOS:

DISEÑO

Tipo de Estudio: Prospectivo.

Universo del estudio:

Pacientes de la consulta de gastroenterología con diagnóstico de Cirrosis Hepática Child Pugh C.

Tamaño de la muestra:

Se realizó un cálculo de tamaño de muestra con una fórmula de estimación de una proporción en una población infinita para la detección de una prevalencia de 30% de síndrome hepatopulmonar en pacientes con cirrosis hepática, con una potencia de 97.5%, un valor alfa de .05 y una precisión de $\pm 16\%$. **Se requieren al menos 32 sujetos de estudio.**

TAMAÑO DE MUESTRA PARA POBLACIÓN FINITA				
$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$				
		al cuadrado	P x Q	N - 1
valor N	5000			4999
valor Z	1.96	3.8416		
valor P	0.3			n= 31.3219787
valor Q	0.7		0.21	
valor d	0.16	0.0256		

N= Tamaño de la muestra que se requiere.
p= Proporción de sujetos portadores del fenómeno en estudio.
q= 1-p (complementario, sujetos que no tienen la variable de estudio)
δ= Precisión o magnitud del error que estamos dispuestos a aceptar.
Zα= distancia de la media del valor de significación propuesto.

Poder (1-β) %	Valor Z	Nivel de significación (α)	
		Una cola	Dos colas
99.0	2.33	0.01	0.02
97.5	1.96	0.025	0.05
95.0	1.64	0.05	0.1
90.0	1.28	0.1	0.2
85.0	1.04	0.15	0.3
80.0	0.84	0.2	0.4
75.0	0.67	0.25	0.5
70.0	0.52	0.3	0.6
60.0	0.25	0.4	0.8

Análisis estadístico:

La información se recabará en una base de datos en el programa Microsoft Excel versión 2018. El análisis descriptivo de variables categóricas se realizará usando frecuencias y porcentajes, y el de variables numéricas usando media \pm de o mediana (q25-q75) dependiendo de cada caso. Para valorar la normalidad de la distribución de variables numéricas, se usarán pruebas de Shappiro-Wilk. Para el análisis bivariado se procedió a categorizar en cuartiles la variable "Modo M". La comparación entre los cuartiles de "Modo M" y el resto de las variables se realizó con la prueba exacta de Fisher o Chi cuadrada entre las variables categóricas y con la prueba de análisis de varianza (ANOVA) para las variables continuas. Los valores de $p < 0.05$ a dos colas fueron estadísticamente significativos. Los datos se analizaron con el programa estadístico R versión 3.5.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Criterios de inclusión:

- a) Pacientes con cirrosis hepática Child Pugh C.
- b) Edad entre 18 y 85 años.
- c) Disnea sin etiología aparente.
- d) Firmen consentimiento informado.

Criterios de Exclusión:

- a) Pacientes con las siguientes enfermedades:
 - a. ERC Estadio 5.
 - b. Falla cardiaca derecha.
 - c. Enfermedad Pulmonar: EPOC, Tb, Asma, enf. Intersticial pulmonar
 - d. Enf. Valvular significativa.
 - e. Tabaquismo intenso.
 - f. Anemia Hb < 9 g/dl.
- b) Pacientes con cirrosis hepática Child Pugh A y B.
- c) Pacientes con vena cava superior izquierda persistente.

Material

- Ecocardiograma marca General Electric
 - Modelo: Vivid E90 y E95
- Software EchoPAC,
- Software Microsoft Excel 2018

- Software estadístico R versión 3.5.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).
- Solución salina 0.9%
- Yelco #20
- Jeringas de 10 ml
- Llave de 3 vías

Metodología

- Se brindará información detallada al paciente del procedimiento y se le pedirá su participación en el estudio.
- En caso de aceptar se solicitará la firma del consentimiento informado.
- Se canalizará al paciente en el brazo izquierdo, a nivel del antebrazo, con yelco #20.
- Se realizará la preparación del contraste salino de acuerdo con lo descrito en la literatura.
 - Se conectarán 2 jeringas en una llave en 3.
 - La primer jeringa con 9 ml de solución salina y la 2da jeringa con 1 ml de aire.
 - Se agita la solución salina entre ambas jeringas para la preparación del contraste.
- Se realizará la detección de cortocircuito intrapulmonar por el método ecocardiográfico convencional con ecocardiograma Vivid E9 y Vivid E95 de General Electric.

- En vista apical 4 cámaras o subcostal.
- Se inyecta el contraste salino y se observa en modo 2D el paso de burbujas del lado derecho al izquierdo.
- Se considera cortocircuito intracardiaco: Al paso de burbujas derecha-izquierda en 1-3 latidos posterior al observar las burbujas en cavidades cardiacas derechas.
- Se considera cortocircuito intrapulmonar: Al paso de burbujas derecha-izquierda en 4-6 latidos posterior a observar las burbujas en cavidades cardiacas derechas.
- Para la detección del cortocircuito considerando el tiempo:
 - Se tomarán vistas en modo M en el eje largo paraesternal a nivel del tracto de salida del Ventrículo Derecho y aurícula izquierda.
 - Se cuantificará el tiempo, en milisegundos, en observar el paso de contraste a cavidades izquierdas.
- Solamente podrán tener acceso a la información del paciente los integrantes del equipo de investigación. En la base de datos se omitirá el nombre del paciente, teniendo como identificación el registro.

RESULTADOS

Se les realizó ecocardiograma transtorácico contrastado a 32 pacientes con cirrosis hepática Child-Pugh C, de los cuales 24 eran hombres (75%) y 8 mujeres (25%).

La media de edad de los participantes fue de 57 años con una desviación estándar de +/-11 años.

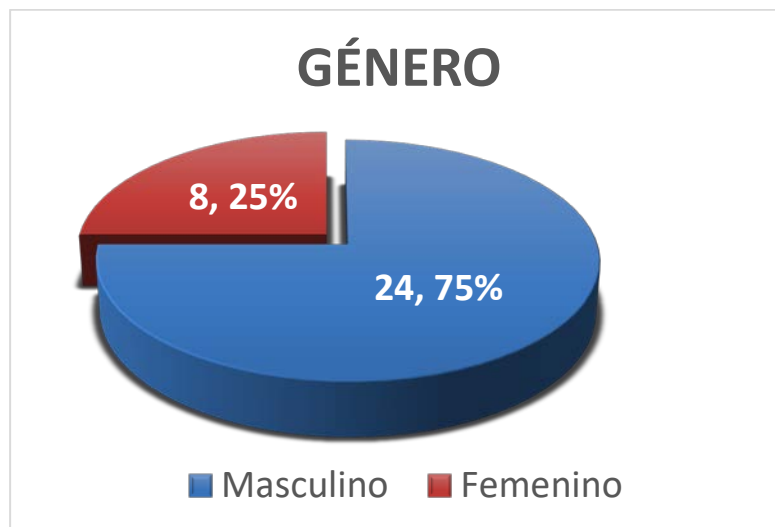


Gráfico 1: Distribución por Género

De los 32 pacientes con cirrosis hepática Child-Pugh C, 24 (75%) eran de etiología alcohólica, seguido en frecuencia la Enfermedad de Hígado Graso no Alcohólico 2(6%), Cirrosis hepática en estudio 2(6%), Cirrosis biliar primaria 1(3%), hepatopatía Child-Pugh C medicamentosa (AINES) 1(3%), Hepatopatía Child-Pugh C por virus no especificado 1(3%), y hepatopatía Child-Pugh C por virus de la hepatitis C 1(3%).

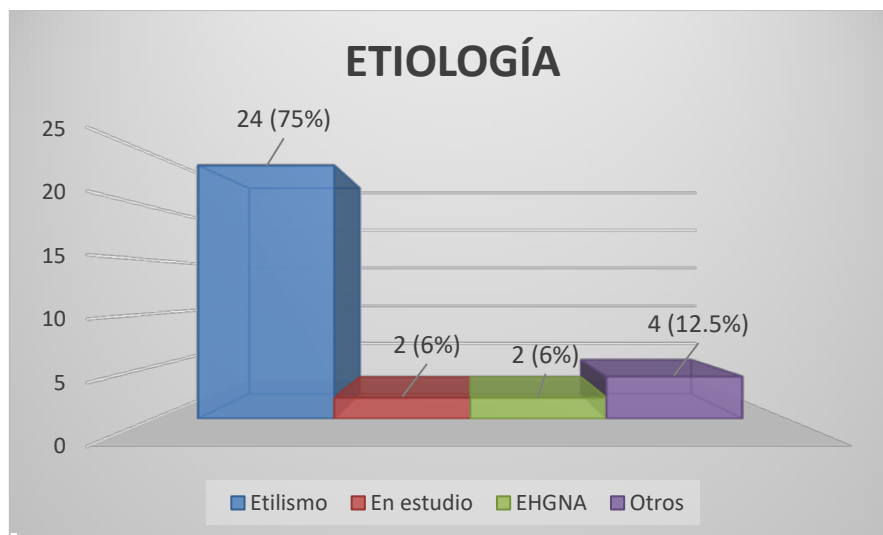


Gráfico 2: Etiología de Cirrosis

De todos los pacientes, 29 (91%) tenían al menos un antecedente patológico de importancia. De los participantes con antecedentes patológicos de importancia, 24 (82%) presentaron antecedente de alcoholismo, 7 (24%) diabetes mellitus y 5 (18%) hipertensión.

De los 32 participantes, 23 (72%) presentaron cortocircuito intrapulmonar y 9 (28%) no lo presentaron. La media de saturación de oxígeno en los participantes fue de 93% (+/-2.8%).

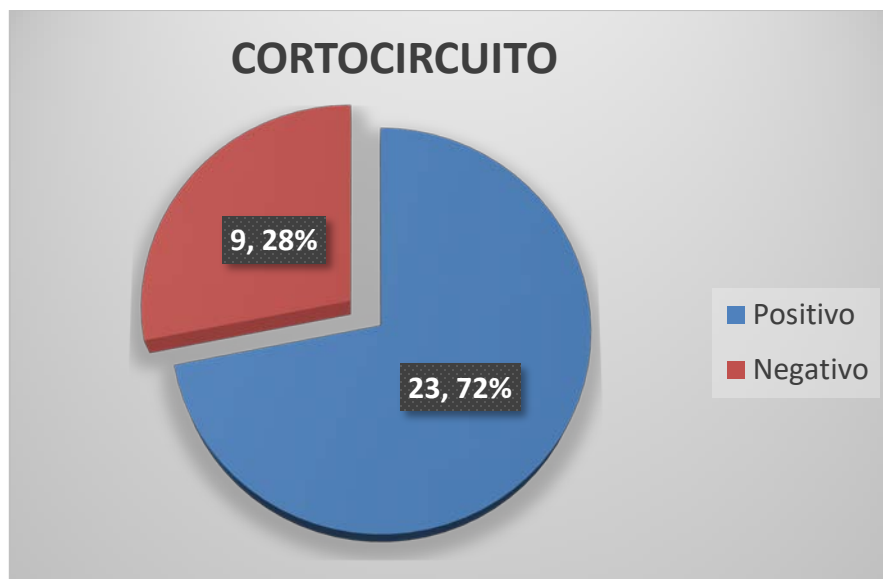


Gráfico 3: Cortocircuito

En cuanto a la determinación del cortocircuito por latidos, la mediana y rango intercuartilar de latidos en los pacientes con cortocircuito fue 5 (4-6) latidos. Y finalmente, en cuanto a determinación del cortocircuito por tiempo (en milisegundos) en modo M, la mediana y rango intercuartilar de milisegundos en los pacientes fue de 4,100 (3,220-9070) milisegundos.

En la tabla II, se observan estas características encontradas.

Tabla II. Características de los participantes del estudio.

CARACTERÍSTICA	PARTICIPANTES = 32
Hombre – n(%)	24 (75)
Media de edad (Desviación estándar)	57(±11)
Etiología de Cirrosis Hepática	
Por alcoholismo crónico– n(%)	24(75)
En estudio– n(%)	2(6)
Esteatohepatitis no alcohólica – n(%)	2(6)
Cirrosis biliar primaria – n(%)	1(3)
Medicamentosa (AINES) – n(%)	1(3)
Virus no especificado – n(%)	1(3)
Virus de la hepatitis C – n(%)	1(3)
Antecedentes – n(%)	
Alcoholismo	24 (82)
Diabetes Mellitus	7 (24)
Hipertensión arterial	5 (18)
Cortocircuito – n(%)	23 (72)
Media de saturación de oxígeno % (Desviación estándar)	93 (±2.8)
Mediana de Latidos 2D (Rango intercuartilar) latidos	5 (4-6)
Mediana de Modo M en milisegundos (Rango intercuartilar)	4,100 (3,220-9,070)

SEGUNDA PARTE DEL ANÁLISIS

Descripción del análisis bivariado.

De los 23 pacientes con cortocircuito, se realizó la categorización en cuartiles de la variable Modo M.

- a) Cuartil 1 ≤ 3220 ms
- b) Cuartil 2 >3220 y ≤ 4100 ms
- c) Cuartil 3 >4100 y ≤ 5220 ms
- d) Cuartil 4 >5220 y ≤ 9070 ms

Los cuartiles 2 y 4 presentaron mayor número de participantes hombres 5 (21%) respectivamente. El grupo con mayor media de edad fue el cuartil 2. Sin embargo, no existió diferencia estadísticamente significativa en la media de edad entre las categorías.

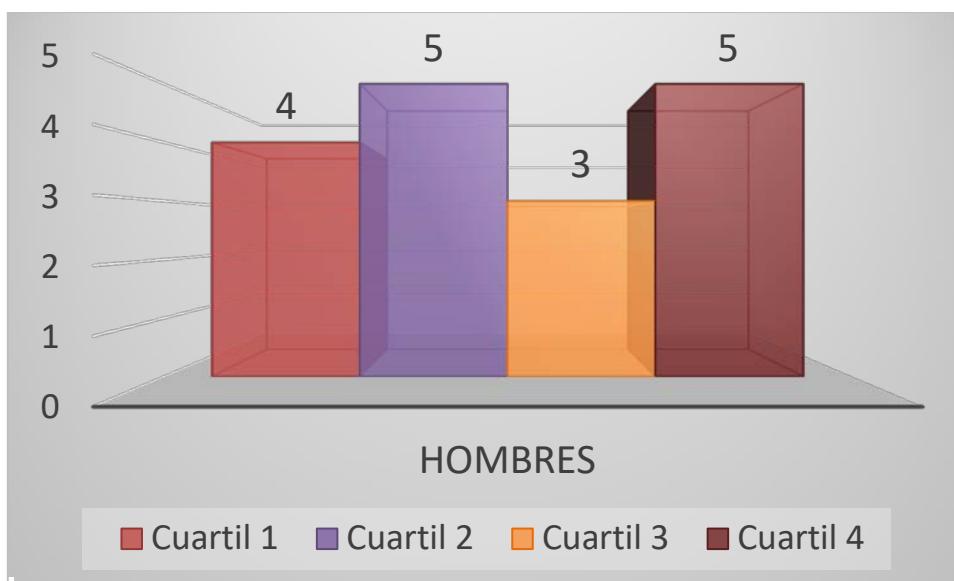


Gráfico 4: Relación hombres por cuartil

El cuartil 2 posee mayor proporción del diagnóstico 1 en comparación con el resto de los grupos, con un total de 6 (26%) de los participantes. Sin embargo, no existió diferencia estadísticamente entre las categorías.

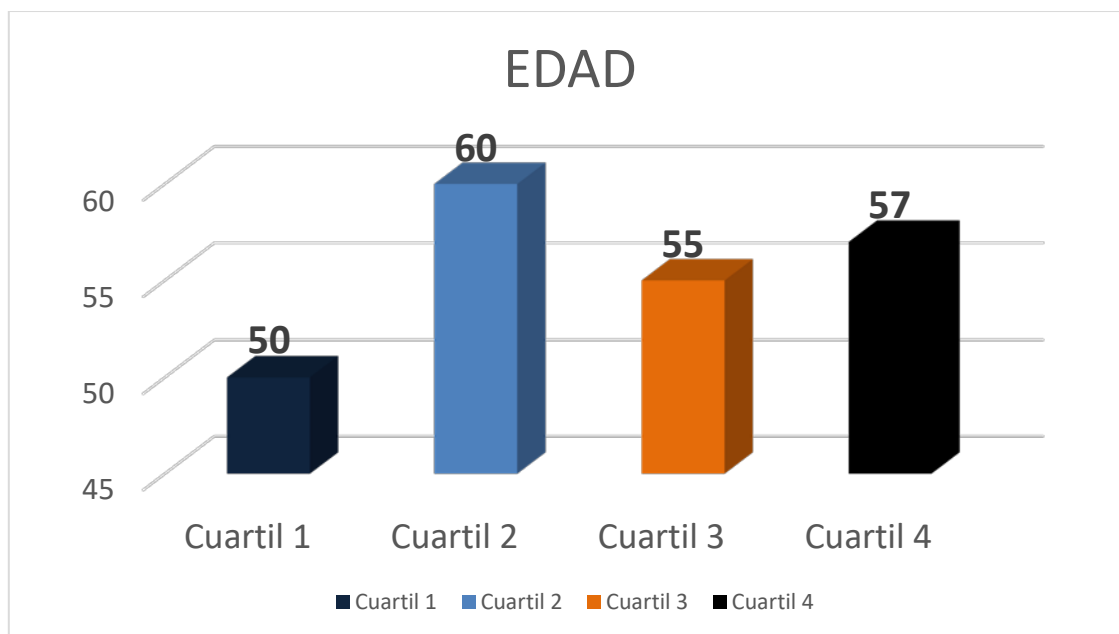


Gráfico 5: Media edad en cada cuartil

La mayor proporción de sujetos con antecedentes se presentan en los cuartiles 1 y 2. Sin embargo, no existió diferencia estadísticamente entre las categorías. El cuartil 3 presentó menor media de saturación de oxígeno. Sin embargo, no existió diferencia estadísticamente de la media de saturación de oxígeno entre las categorías.

El número de participantes con la variable latidos menor o igual a 3 latidos por minuto fue de 1 participante. El resto presentó valores mayores a esa cifra, por lo que esta variable se distribuyó de manera similar entre los participantes. No existió diferencia estadísticamente entre las categorías. En la tabla III se resumen los hallazgos encontrados.

Tabla III. Características de los participantes con presencia de shunt en función de los cuartiles de la variable categórica Modo M.

Características de los participantes	PARTICIPANTES CON CORTOCIRCUITO TOTAL = 23				Valor de p
	Cuartil 1 n=6 n (%)	Cuartil 2 n=6 n (%)	Cuartil 3 n=5 n (%)	Cuartil 4 n=6 n (%)	
<i>Hombre</i>	4 (17)	5 (21)	3 (13)	5 (21)	0.72*
<i>Edad</i>	50 (10)	60 (6)	55 (10)	57 (15)	0.84
<i>Cirrosis alcohólica</i>	5 (21)	6 (26)	2 (8)	4 (17)	0.25**
<i>Cirrosis por VHC</i>	NA	NA	1 (4)	NA	
<i>Cirrosis en estudio</i>	NA	NA	1 (4)	1 (4)	
<i>Cirrosis biliar primaria</i>	1 (4)	NA	NA	NA	
<i>Cirrosis medicamentosa</i>	NA	NA	1 (4)	NA	
<i>Cirrosis por EHGNA</i>	NA	NA	NA	1 (4)	
<i>Antecedentes</i>	6 (26)	6 (26)	4 (17)	5 (21)	0.57**
<i>Sat. O2 (%)</i>	92%	91%	94%	92%	0.87
<i>Latidos (>3 lpm)</i>	5 (21)	6 (26)	5 (21)	6 (26)	1.0

*prueba de Chi-cuadrada.

**prueba exacta de Fisher

‡prueba de Análisis de varianza (ANOVA)

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En nuestro estudio se obtuvo una detección de cortocircuito en 23 de 32 pacientes analizados, que representa el 72%, un porcentaje mayor al reportado a la literatura mundial (4-47%).

Además, se observó que la enfermedad es más prevalente en hombres y la etiología más común de la cirrosis fue la alcohólica, lo que nos lleva a pensar que esto se debe a la mayor ingesta de alcohol en hombres en la población, dato reportado también en la última Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017, en la que describen un consumo excesivo de alcohol en hombres de 45.5% y en mujeres de 22.6%.

En cuanto a la detección del cortocircuito, consideramos que se puede tener el diagnóstico de cortocircuito intrapulmonar si el paciente presenta un paso de burbujas de cavidades derechas a izquierdas en un lapso de 3,220 a 9070 milisegundos. Considerando el tiempo como criterio diagnóstico del cortocircuito, eliminamos la variabilidad que pudiera presentarse en la detección de este cuando utilizamos los latidos cardiacos.

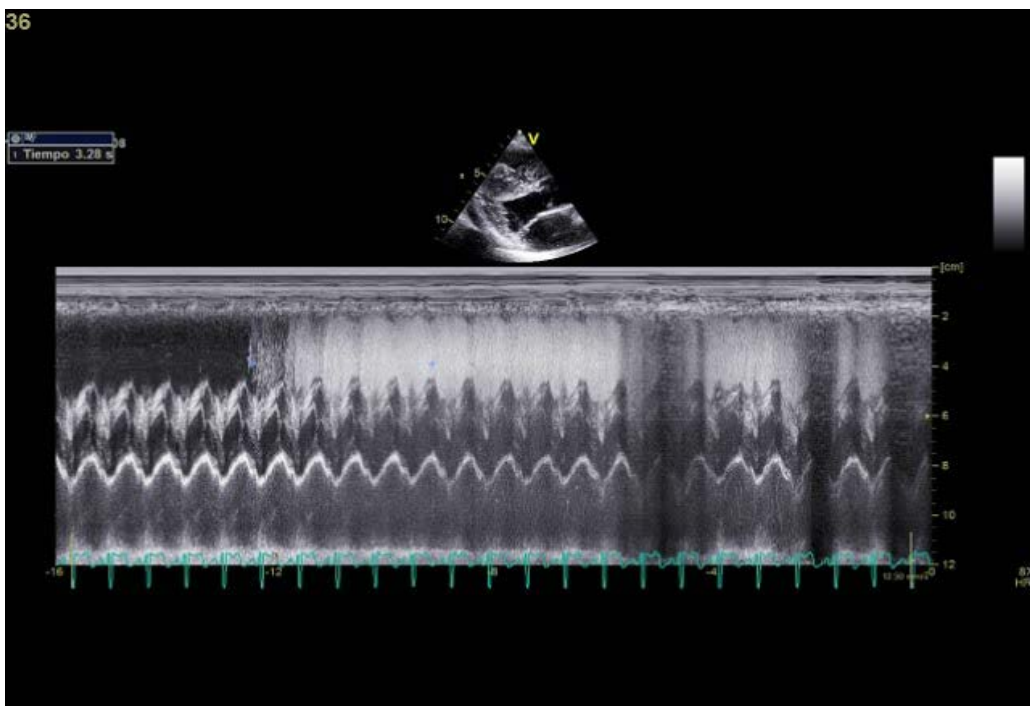
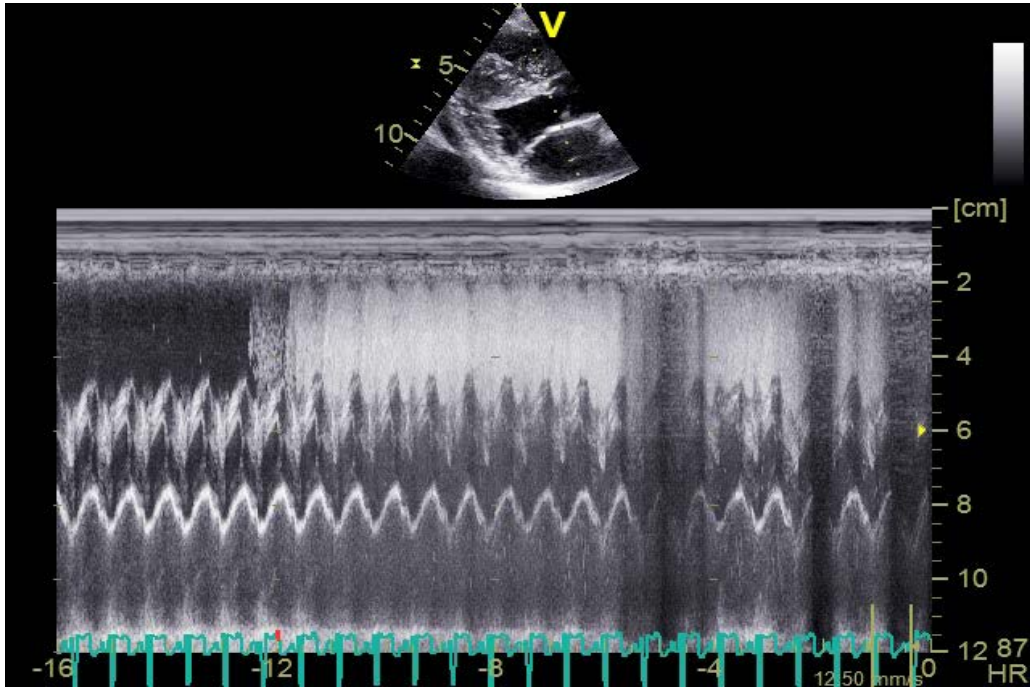
Un aspecto importante en nuestra investigación fue que la variable de “cortocircuito medido en milisegundos” se clasificó en rangos intercuartilares y,

aunque en nuestro estudio no se logró establecer relación de alguna otra variable con la presencia del cortocircuito, consideramos será de gran utilidad en un estudio posterior, posiblemente con un mayor número de pacientes analizados, para detectar o descartar esta relación.

En conclusión, nuestra investigación es un estudio original, prospectivo, innovador al proponer una variable no modificable con potencial utilidad diagnóstica ya que estableció un nuevo criterio para la detección de cortocircuito intrapulmonar, que bien pudiera utilizarse como alternativa a los latidos cardiacos y con ello eliminar la variabilidad que se presenta con ésta último método, dando así, mayor validez al procedimiento.

ANEXOS

8.1 Detección cortocircuito en milisegundos por Modo M



8.2 Formato Consentimiento Informado



FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	
Título del Estudio	Detección de coronavirus respiratorio en pacientes con cirrosis hepática mediante ecocardiografía y resonancia contrastada.
Nombre del Investigador Principal	Dr. Mario Alberto Benavides González
Servicio / Departamento	Servicio de Cardiología-Hemodinamia
Teléfono de Contacto	8112412513
Persona de Contacto	Dr. Francisco Cruz Ramos
Versión de Documento	1.2
Fecha de Documento	Marzo 2019

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud. Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El propósito de este estudio es utilizar una estrategia diferente para la detección de una condición clínica asociada a su enfermedad (cirrosis hepática). Esta patología se llama "síndrome hepatopulmonar" y consiste en una comunicación entre las arterias y venas del pulmón.

La investigación en la que Usted participará es importante porque con los resultados obtenidos se podrá validar un nuevo parámetro para el diagnóstico del síndrome hepatopulmonar.

¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?
La duración del estudio será de 3 meses.

Se incluirán (54 sujetos de investigación) en este centro y se espera incluir 54 de sujetos de participación.

¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

Los criterios de inclusión y de exclusión son los siguientes:

INCLUSIÓN:

- A. Pacientes con enfermedad hepática crónica (cirrosis hepática) en etapa avanzada (Child Pugh C)
- B. Edad entre 18 y 65 años
- C. Falta de aire sin causa aparente
- D. Firmen consentimiento informado

EXCLUSIÓN:



V. 1.2 Marzo/2019

1

Av. Francisco I Madero y González S/N, Col. Mtra. Centro, Monterrey, N.L. C.P 64460
Tel. Fax (+52 81) 8333 6285 y 83474988 / Tel. Com. 8389 1111 Ext. 3331 y 3192
serviciocardio@yahom.com.mx



EXCLUSIÓN:

- A. Pacientes con las siguientes enfermedades:
 - a. Enfermedad Renal Crónica Estadio 5
 - b. Falta cardiaca derecha
 - c. Enfermedad Pulmonar: Enf. Pulmonar Obstructiva Crónica, Tuberculosis
 - Asma, enf. Intersticial pulmonar
 - d. Enfermedad de válvula cardiaca significativa
 - e. Tabaquismo intenso
 - f. Anemia: Hemoglobina menor a 9 g/dl
- B. Pacientes con cirrosis hepática Child Pugh A y B
- C. Pacientes con vena cava superior izquierda persistente.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

Si Usted decide participar en este estudio de investigación se le realizará un ecocardiograma transtorácico contrastado, el cual consiste en la inyección de 10 ml de solución salina y observar el corazón con una sonda ecocardiográfica la cual sirve para observar la estructura del corazón mediante ondas de sonido.

¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE LE REALIZARÁN?

Los procedimientos que se le realizarán serán los siguientes:

- Canalización de vena en brazo derecho: Se realizará una punción en la vena del brazo y se insertará un yelco que consista en un tubo delgado y flexible que se introduce en una vena para tener un acceso para el paso de la solución salina.
- Se administrará solución salina previamente agitada (esto le permite generar un contraste en el ecocardiograma).

¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted da su consentimiento para participar, se le pedirá que esté de acuerdo con la punción de vena en brazo derecho y con la administración de solución salina.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Los riesgos de los procedimientos del estudio incluyen: Sangrado, infección en sitio de punción (ambos se presentan en menos del 1%).

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

Es probable que Usted no tenga un beneficio directo por participar en este estudio de investigación. Sin embargo, la participación en este estudio puede ayudar a generar nuevos conocimientos en la medicina.

¿QUE OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?

Usted no tiene que participar en este estudio de investigación si no lo desea.

¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

No habrá costos para Usted por participar en este estudio.



V. 1.2 Marzo/2019

2

Av. Francisco I Madero y González S/N, Col. Mtra. Centro, Monterrey, N.L. C.P 64460
Tel. Fax (+52 81) 8333 6285 y 83474988 / Tel. Com. 8389 1111 Ext. 3331 y 3192
serviciocardio@yahom.com.mx



¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONOMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

A Usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

¿SE ALCAMENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

No se realizará almacenamiento de sangre o tejidos.

¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección y debe informárselo inmediatamente al médico del estudio.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado. Sin embargo, el presente estudio no supone riesgo a la integridad de la persona.

¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si élige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesite algún procedimiento o medicamento que interfiera con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencia problemas en su salud.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio



V. 1.2 Marzo/2019

3

Av. Francisco I Madero y González S/N, Col. Mtra. Centro, Monterrey, N.L. C.P 64460
Tel. Fax (+52 81) 8333 6285 y 83474988 / Tel. Com. 8389 1111 Ext. 3331 y 3192
serviciocardio@yahom.com.mx



- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.



V. 1.2 Marzo/2019

4

Av. Francisco I Madero y González S/N, Col. Mtra. Centro, Monterrey, N.L. C.P 64460
Tel. Fax (+52 81) 8333 6285 y 83474988 / Tel. Com. 8389 1111 Ext. 3331 y 3192
serviciocardio@yahom.com.mx

Nombre del Sujeto de Investigación _____ Firma _____

Fecha _____

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo _____ Firma _____

Dirección _____

Fecha _____ Relación con el Sujeto de Investigación _____

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo _____ Firma _____

Dirección _____

Fecha _____ Relación con el Sujeto de Investigación _____

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento _____ Firma _____

Fecha _____

[Handwritten Signature]

SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al Dr. José Gerardo Garza Leal, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra institución o al Lic. Antonio Zapata de la Riva en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.
C.P. 64460
Teléfono: 83294000 ext. 2870 a 2874
Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

RESUMEN CONSENTIMIENTO

PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

- Mi participación es completamente voluntaria.
- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad reguladora para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento puedan ser incluidos en mi expediente clínico.
- Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

[Handwritten Signature]

BIBLIOGRAFÍA

1. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41(5):1122-1129. doi:10.1002/hep.20658
2. Kim BJ, Lee SC, Park SW, et al. Characteristics and prevalence of intrapulmonary shunt detected by contrast echocardiography with harmonic imaging in liver transplant candidates. *Am J Cardiol*. 2004;94(4):525-528. doi:10.1016/j.amjcard.2004.04.074
3. Vachiéry F, Moreau R, Hadengue A, et al. Hypoxemia in patients with cirrhosis: Relationship with liver failure and hemodynamic alterations. *J Hepatol*. 1997;27(3):492-495. doi:10.1016/S0168-8278(97)80353-4
4. Thenappan T, Goel A, Marsboom G, et al. A central role for CD68(+) macrophages in hepatopulmonary syndrome: Reversal by macrophage depletion. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(8):1080-1091. doi:10.1164/rccm.201008-1303OC
5. Fallon MB, Abrams GA, Luo B, Hou Z, Dai J, Ku DD. The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*. 1997;113(2):606-614. doi:10.1053/gast.1997.v113.pm9247483
6. Koch DG, Bogatkevich G, Ramshesh V, Lemasters JJ, Uflacker R, Reuben A. Elevated levels of endothelin-1 in hepatic venous blood are associated with intrapulmonary vasodilatation in humans. *Dig Dis Sci*. 2012;57(2):516-523. doi:10.1007/s10620-011-1905-6

7. Grace JA, Angus PW. Hepatopulmonary syndrome: Update on recent advances in pathophysiology, investigation, and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(2):213-219. doi:10.1111/jgh.12061
8. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International liver transplant society practice guidelines: Diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Transplantation*. 2016;100(7):1440-1452. doi:10.1097/TP.0000000000001229
9. Otto CM. *TEXTBOOK OF CLINICAL ECHOCARDIOGRAPHY*. 5TH EDITIO.
10. Porter TR, Abdelmoneim S, Belcik JT, et al. Guidelines for the cardiac sonographer in the performance of contrast echocardiography: A focused update from the American society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(8):797-810. doi:10.1016/j.echo.2014.05.011
11. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, et al. Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(3):289-296. doi:10.1016/j.echo.2017.11.013
12. Seward JB, Tajik AJ, Hagler DJ, Ritter DG. Peripheral venous contrast echocardiography. *Am J Cardiol*. 1977;39(2):202-212. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=835477.
13. Velthuis S, Buscarini E, Gossage JR, Snijder RJ, Mager JJ, Post MC. Clinical implications of pulmonary shunting on saline contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(3):255-263.

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Nombre: Francisco Cruz Ramos

Candidato para el grado de subespecialista en Cardiología-Hemodinamia

Nacido en Tuxtla Gutiérrez, Chiapas el 26 de marzo de 1987, tercer hijo de el licenciado Francisco Cruz Cruz y la señora María Luisa Ramos Gómez.

Egresado de la Escuela de Medicina Ignacio A. Santos del Tecnológico de Monterrey, obteniendo el grado de Médico Cirujano en 2013. Especialista en Medicina Interna desde 2017 egresado de la Universidad Autónoma de Tamaulipas.

Desde marzo del 2017 funjo como residente de Cardiología-Hemodinamia en el Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Título de Fellow in Training por el American College of Cardiology desde el 2018.

He presentado trabajos en congresos nacionales de cardiología desde 2015.