



Universidad del
Rosario

Variabilidad de la frecuencia cardiaca (RR) en una serie de casos de pacientes receptores de trasplante cardiaco mayor a un año en la Fundación Cardio Infantil. Bogotá, Colombia.

2019

Autores:

Guillermo Andrés Trocha

Jessica Lohana Zuleta Motta

Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de NEUROLÓGO

Bogotá - Colombia

2021

Variabilidad de la frecuencia cardiaca (RR) en una serie de casos de pacientes receptores de trasplante cardiaco mayor a un año en la Fundación Cardio Infantil. Bogotá, Colombia.

2019

Autor

Guillermo Andrés Trocha
Jessica Lohana Zuleta Motta

Tutores

Jesús Hernán Rodríguez Quintana
Daniel Alejandro Buitrago Medina

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Neurología

Universidad del Rosario

Bogotá - Colombia

2021

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario.

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.

Título de la investigación: Variabilidad del RR en una serie de casos de pacientes receptores de trasplante cardiaco mayor a un año. Fundación Cardio Infantil. Bogotá, Colombia: 2019.

Instituciones participantes: Fundación Cardio Infantil Instituto de Cardiología.

Tipo de investigación: Estudio observacional descriptivo de serie de casos.

Investigador principal: Guillermo Trocha, Jessica Zuleta.

Investigadores asociados:

Asesor clínico o temático: Dr. Jesús Hernán Rodríguez.

Asesor metodológico: Daniel Buitrago.

1	Contenido	
1.	Introducción	9
1.1	<i>Planteamiento del problema</i>	9
1.2	<i>Justificación</i>	12
2.	Marco Teórico	13
3.	Pregunta de investigación	21
4.	Objetivos	21
4.1	<i>Objetivo general</i>	21
4.2	<i>Objetivos específicos</i>	21
5.	Formulación de hipótesis	22
6.	Metodología	22
6.1	<i>Tipo y diseño de estudio</i>	22
6.2	<i>Población y muestra</i>	22
6.3	<i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	22
6.3.1	<i>Criterios de inclusión:</i>	23
6.3.2	<i>Criterios de exclusión</i>	23
6.4	<i>Tamaño de muestra</i>	23
6.5	<i>Muestreo</i>	23
6.6	<i>Definición y operacionalización de variables</i>	23
6.6.1	<i>Definiciones:</i>	¡Error! Marcador no definido.
	<i>XXX</i>	¡Error! Marcador no definido.
6.6.2	<i>Operacionalización de variables</i>	24
6.7	<i>Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos</i>	27
6.8	<i>Plan de procesamiento de muestras biológicas</i>	29

6.9	<i>Plan análisis de datos</i>	29
6.10	<i>Alcances y límites de la investigación</i>	30
7.	Aspectos éticos	30
8.	Administración del proyecto	31
8.1	<i>Presupuesto</i>	31
8.2	<i>Cronograma</i>	32
9.	Referencias	¡Error! Marcador no definido.
10.	Anexos	¡Error! Marcador no definido.
	<i>Anexo 1. Formato de recolección de datos</i>	¡Error! Marcador no definido.
	<i>Anexo 2. Consentimiento informado</i>	¡Error! Marcador no definido.

Resumen

Introducción: los pacientes con trasplante cardiaco presentan denervación quirúrgica o descentralización postrasplante. El proceso de reinervación y sus implicaciones fisiológicas siguen siendo motivo de investigación, así como el impacto en la sobrevida y calidad de vida de estos pacientes. Siendo que la evaluación del sistema autónomo es un área importante de la neurofisiología clínica, se plantea el empleo del análisis de variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes con trasplante cardiaco de un centro de alta complejidad en Bogotá, Colombia.

Objetivo: describir los hallazgos de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en una serie de casos de pacientes con trasplante cardiaco mayor a 1 año en seguimiento clínico en la Fundación Cardio Infantil, Bogotá, Colombia durante el año 2019.

Materiales y métodos: estudio observacional descriptivo de serie de casos. Se incluyeron todos los pacientes con trasplante cardiaco en seguimiento por cardiología en la Fundación Cardio Infantil, Bogotá, Colombia entre el 2018 y 2019 quienes se les realizó prueba de variabilidad de la frecuencia cardiaca, mediante un equipo convencional de electromiografía Cadwell Sierra Wave 10.0 y comprendió tres momentos: reposo en decúbito, con la respiración y durante la bipedestación. Finalmente se realizó un análisis espectral de los registros de variabilidad.

Resultados: un total 18 pacientes entre el 2019 y 2020 ingresaron al estudio. La mediana de la edad fue 50.5 años. Diecisiete pacientes fueron hombres y la mediana del tiempo de trasplante fue de 6 años. Para las pruebas de variabilidad los índices en reposo, respiración profunda y bipedestación (media) fueron de 0,93; 0,91 y 0.86 respectivamente que corresponde a valores de no variabilidad cardiaca o de no reinervación por este método. Los medicamentos recibidos por los pacientes no impactaron en el resultado de estos valores.

Conclusión: En la serie de casos de pacientes con trasplante cardiaco mayor a un año en la Fundación Cardio Infantil, Bogotá, Colombia, durante el año 2019, el estudio de variabilidad de la frecuencia cardiaca mediante electromiografía no evidenció en ninguno, cambios compatibles con variabilidad o reinervación. La interpretación clínica de este resultado no se asocia a complicaciones agudas o crónicas al momento de la prueba.

Palabras clave: trasplante cardiaco, sistema nervioso autónomo, variabilidad de la frecuencia cardiaca, reinervación cardiaca.

Abstract:

Introduction: cardiac transplant patients present surgical denervation or post-transplant decentralization. The reinnervation process and its physiological implications are still under investigation, as well as the impact on survival and quality of life of these patients. Since the evaluation of the autonomic system is a major area of clinical neurophysiology, we propose the use of heart rate variability analysis in heart transplant patients in a high complexity center in Bogota, Colombia.

Objective: to describe the findings of heart rate variability in a case series of heart transplant patients older than 1 year in clinical follow-up at the Fundación Cardio Infantil, Bogotá, Colombia during 2019.

Materials and methods: descriptive observational study of case series. All heart transplant patients under cardiology follow-up at Fundación Cardio Infantil, Bogotá, Colombia between 2018 and 2019 who underwent heart rate variability testing were included, using a conventional Cadwell Sierra Wave 10.0 electromyography equipment, and comprised three moments: resting in decubitus, with breathing and during standing. Finally, a spectral analysis of the variability recordings was performed.

Results: a total of 18 patients between 2019 and 2020 entered the study. The median age was 50.5 years. Seventeen patients were male and the median time to transplantation was 6 years. For variability testing the resting, deep breathing and standing (mean) indices were 0.93; 0.91 and 0.86 respectively corresponding to values of no cardiac variability or no reinnervation by this method. Medications received by the patients did not impact the result of these values.

Conclusion: In the series of cases of patients with cardiac transplantation older than one year in the Fundación CardioInfantil, Bogotá, Colombia, during 2019, the study of heart rate variability by electromyography did not show in any of them changes compatible with variability or reinnervation. The clinical interpretation of this result is not associated with acute or chronic complications at the time of the test.

Key words: heart transplantation, autonomic nervous system, heart rate variability, cardiac reinnervation.

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema

El trasplante cardiaco es una intervención quirúrgica de rescate para individuos selectos que se encuentran en el estadio final refractario de una falla cardiaca (1). Su realización resulta en una sección de las fibras nerviosas postganglionares que inervan el corazón (1). A pesar de lograr la normalización o el mejoramiento en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, los pacientes receptores de trasplante cardiaco tienen reducida la tolerancia al ejercicio, lo cual se refleja en un pico de poder aeróbico disminuido (peakVO₂ - pico del consumo de oxígeno al máximo nivel tolerado de ejercicio por un sujeto) (1).

La denervación cardiaca y la consecuente pérdida de la regulación simpática y parasimpática trae consigo varios efectos secundarios (2). Uno de ellos es la alteración de la homeostasis por daño de la respuesta vaso regulatoria normal a los cambios de presión de llenado (2). Asimismo, ocurre un incremento en la frecuencia cardiaca en reposo, con menor posibilidad de cambios rápidos en la frecuencia cardiaca y la contractibilidad durante la actividad física (2).

Los receptores de trasplante con evidencia de restauración de la inervación simpática han tenido mejor desempeño en la actividad física comparado con receptores desnervados (3). Lo anterior, se debe en parte al desarrollo de adaptaciones musculoesqueléticas propiciadas por la rehabilitación física sumado a la reinervación cardiaca (3). De otra parte, la vasculopatía del trasplante cardiaco es la principal limitante para la supervivencia a largo plazo de las personas receptoras del trasplante (3). Sin embargo, no existen muchos datos en relación con la reinervación y el desarrollo de vasculopatía (3).

El estudio de la reinervación cardiaca ha planteado diferentes métodos tanto invasivos como no invasivos (2). Desde el punto de vista del electro-diagnóstico, la medición de la variabilidad de la frecuencia cardiaca o RR/minuto es una prueba simple, confiable y que no demanda mayor cantidad de tiempo y que se emplea para evaluar el compromiso y comportamiento del sistema parasimpático en la adaptación al ejercicio y su impacto en las

patologías con compromiso cardiovascular (4). Lo cual lo hace un método diagnóstico asequible para el estudio de la reinervación en receptores de trasplante cardiaco (4).

Diferentes publicaciones han sugerido que la reinervación autonómica se produce dentro de 1 a 5 años posterior al trasplante (2). Sucede durante meses o años posterior al trasplante, de manera parcial y regionalmente heterogénea y que puede no ocurrir en todos los receptores (2). Estudios han demostrado que la reinervación simpática ocurre tempranamente entre los 5 a 6 meses posterior al trasplante, pero es más probable que ocurra a los 18 meses (5). En el caso del componente parasimpático, este se ha registrado inicialmente entre los 3 a 6 meses, pero es más probable que ocurra a los 2 años (5).

El estudio de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en relación con la respiración o HRV (*heart rate variability*) por sus siglas en inglés, es una prueba no invasiva, sensible, reproducible, cuantitativa, simple, rápida y fácilmente disponible en la mayoría de los equipos electrofisiológicos que permite la evaluación de la función parasimpática colinérgica o modulación autonómica cardiaca (6). Fue ideado hacia 1973 por Wheeler y Watkins y desde entonces se han realizado modificaciones para el análisis de la información obtenida (6).

En el estudio realizado por Wan-An Lu et al, realizan un análisis de poder espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (HRV) en pacientes con historia de 1 a 2 años de trasplante cardiaco comparado con pacientes con historia de *bypass* de arteria coronaria, para evaluar si la medición de la HRV podría ser usada como un índice de modulación autonómica en pacientes trasplantados (7). Este análisis espectral calcula los intervalos RR y los divide en componentes de baja, alta, muy baja y ultra baja frecuencia (7). El componente de baja frecuencia (LF ó *low frequency*) se correlaciona con el control simpático y parasimpático; el de alta frecuencia (HF ó *high frequency*) está dado sólo por el control simpático; el de muy baja frecuencia (VLF ó *very low frequency*) indica modulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (7).

Los resultados mostraron que los pacientes trasplantados tenían parámetros de tiempo y frecuencia de HRV bajos, pero con la frecuencia cardiaca y la nHFP (valor normalizado para el componente de alta frecuencia de la HRV) altos (7). En efecto, los pacientes trasplantados estudiados mostraron una HRV residual, con parámetros sugestivos de control autonómico

(nHFP aumentada) y simultáneamente presencia de una disminución de la nVLFP (componente de muy baja frecuencia de la HVR), el cual es un marcador de pobre recuperación autonómica en el caso de la falla cardíaca (7). Por lo cual, advierten que debería usarse de manera cuidadosa estos parámetros en la evaluación de la modulación autonómica en pacientes postrasplante cardíaco (7).

Cornelissen et al, publicaron en 2012 un estudio de seguimiento longitudinal a pacientes con 10 años de sobrevivida de trasplante cardíaco, a quienes les realizan medición de la HRV para evaluar la posibilidad de reinervación del nodo sinusal (8). La primera medición se realizó en un promedio de 1 a 48 meses después del trasplante y de nuevo a los 119 - 172 meses (8). Se les aplicó un análisis espectral de la HRV, cuyos resultados mostraron una disminución significativa en el intervalo R-R promedio con respecto a la línea base de seguimiento, lo cual se asoció a un incremento de la totalidad de la HRV en todos los pacientes y un aumento en ambos poderes, de alta y baja frecuencia (8). Lo cual sugiere una reinervación parcial del nodo sinusal y plantea la controversia frente al componente simpático o parasimpático predominante en este proceso (8).

En el reporte de caso realizado por Riedemann et al, se presenta un hombre de 56 años historia de 7 años de trasplante cardíaco (9). Presentó un cuadro de 2 meses de dolor de características anginosas y taquicardia en 100lpm (9). Mediante cateterismo cardíaco se diagnosticó una lesión crítica ostial del TCI (tronco coronario izquierdo), que requirió manejo con angioplastia y colocación de *stent* (9). Posteriormente se le realizó un cintigrama con I131 MIBG (meta-yodo-bencil-guanidina) que demostró captación del radiofármaco en la pared anterior del ventrículo izquierdo, compatible con la existencia de terminaciones simpáticas presinápticas postganglionares (9). Este tipo de métodos invasivos también se han empleado en el estudio de la reinervación en pacientes con trasplantes de corazón (9).

The International Society for Heart and Lung Transplantation International Thoracic Transplant Registry, reporta un continuo aumento en el número anual de trasplantes cardíacos realizados en la última década alrededor del mundo (10). Actualmente el número de candidatos a trasplante en lista de espera excede al número de órganos donados disponibles (10).

Alrededor del mundo, el registro ISHLT incluye 472 centros de trasplante cardíaco, así como centros de trasplante de pulmón y corazón-pulmón, cuyos datos representan aproximadamente el 75% de la actividad de trasplante alrededor del mundo (10). A junio de 2016 reporta la realización de 135.387 trasplantes de corazón y 4745 trasplantes corazón-pulmón entre los centros de Norte América, Europa y otras áreas del mundo (10). De los anteriores, 120.991 de los trasplantes de corazón y 3992 de los trasplantes de corazón-pulmón fueron en adultos (10). Las principales causas de diagnóstico pre-trasplante fueron la cardiopatía isquémica e idiopática y la cardiomiopatía dilatada no isquémica (10). La mediana de supervivencia entre pacientes adultos es de 10.7 años (10). Las principales causas de muerte a largo plazo fueron el desarrollo de malignidad, la vasculopatía del injerto y la falla renal (10).

Dado que el estudio de la variabilidad cardíaca aplicado al trasplante cardíaco ha ayudado a comprender mejor la fisiopatología subyacente al trasplante mismo, y que en la Fundación CardioInfantil es un centro de referencia en dicho procedimiento, se plantea a la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la variabilidad del RR en pacientes receptores de trasplante cardíaco mayor a 1 año en seguimiento clínico en la Fundación Cardio Infantil?

1.2 Justificación

El trasplante cardíaco sigue siendo una terapia alternativa de elección en determinadas patologías cardíacas (17). La supervivencia a largo plazo de un paciente con trasplante cardíaco se ha reportado entre el 80 y 50% a 1 y 10 años respectivamente (16).

La importancia clínica del control autónómico del corazón trasplantado parece estar en relación con una mejoría de la respuesta de la frecuencia cardíaca al ejercicio, la función contráctil, el incremento en el pico de consumo de oxígeno y la aparición de angina en el caso de una isquemia miocárdica (18). La frecuencia cardíaca elevada en pacientes trasplantados era considerada sin importancia (8). Sin embargo, se ha relacionado la persistencia de una frecuencia cardíaca elevada en reposo con una peor supervivencia (18).

El estudio del proceso de reinervación cardiaca en el trasplante de corazón es un componente importante en la supervivencia a largo plazo de los pacientes receptores (19). El estudio de la variabilidad del RR es una prueba neurofisiológica no invasiva, simple y reproducible que puede aportar al seguimiento a largo plazo, identificando la presencia o no signos indirectos de modulación autonómica (4).

Pese a la alta demanda de trasplante cardiaco en la región latinoamericana y en Colombia, como demuestran los datos estadísticos, no se cuenta con estudios que evalúen la recuperación de la función autonómica en pacientes postrasplante cardiaco y su impacto en la sobrevida de estos pacientes. La Fundación Cardio Infantil es un centro de alta complejidad que cuenta con un grupo especializado en la realización de trasplante cardiaco y cuya estadística puede ser representativa para la población colombiana, por lo cual amerita su estudio.

La medición de la variabilidad del RR en pacientes con trasplante cardiaco surge del interés científico por conocer cómo se lleva a cabo el proceso fisiológico de reinervación cardiaca en una muestra de población colombiana. Teniendo en cuenta que dicho proceso fisiológico tiene un impacto en la calidad de vida y la supervivencia a largo plazo, lo cual ha sido demostrado en diferentes estudios.

El resultado de dicha prueba es una medición indirecta de la posibilidad de reinervación y por consiguiente podría extrapolarse a la evolución clínica de los pacientes. Con esto finalmente, se podría inducir a la posibilidad de un replanteamiento en el manejo y seguimiento terapéutico y de rehabilitación de estos pacientes.

Con este estudio se pretende, además, incentivar la investigación en la población latinoamericana y de esa manera contribuir a la comprensión de dicho fenómeno fisiológico.

2. Marco Teórico

Control autonómico del corazón

El sistema nervioso autónomo modula la función cardíaca (20). Las neuronas intracardíacas están organizadas dentro de ganglios intracardíacos; conglomerados de aproximadamente 200 a 1000 neuronas, los cuales funcionan como centros de integración local (20).

Estas neuronas tienen funciones eferentes, sensitivas o de circuito local. Asimismo, grupos de ganglios intracardíacos están asociados en plexos. Estos a su vez, están localizados en regiones específicas del corazón que incluye las aurículas, los nodos sinoauricular y auriculoventricular, el septum interventricular y ambos ventrículos.

Durante el desarrollo embrionario, algunas células del tubo neural se diferencian en células de la cresta neural, las cuales, a su vez, migran hacia el tejido cardíaco en formación para dar origen al sistema simpático y parasimpático.

Las fibras nerviosas simpáticas se originan en el segmento torácico desde las células del tronco simpático. Mientras que las neuronas del tronco parasimpático provienen de la cresta neural al segmento torácico. Cronológicamente, la actividad parasimpática precede a la simpática. La porción sensitiva autonómica se origina en células ganglionares sensitivas del nervio vago (ganglio nodoso), el cual proviene de la placa ectodérmica (21).

Sistema simpático

Las neuronas preganglionares simpáticas están localizadas en el segmento medular torácico superior. Se proyectan para hacer sinapsis con las neuronas postganglionares en el ganglio estrellado y el ganglio cervical inferior/medio. Los axones de estos forman los nervios cardíacos superior, medio e inferior, los cuales terminan en la superficie del corazón. Algunas neuronas postganglionares han sido descritas en el miocardio.

Las neuronas se comunican entre ellas a través de uniones gap o por medio de neurotransmisores, entre ellos el más importante es la norepinefrina. Aunque algunos neuropéptidos tales como el neuropéptido Y (NPY), galanin (GAL), ATP (adenosin trifosfato), serotonina e histamina también son liberados (21).

El efecto de las catecolaminas en el corazón está dado por un aumento en el cronotropismo e inotropismo con la activación del receptor B1 adrenérgico en las células del nodo sinusal y

los miocitos cardiacos. Estos eventos son debidos a un aumento en la concentración intracelular de AMPc (adenosin monofosfato cíclico), lo cual acelera la despolarización diastólica, acortando el periodo refractario del ciclo cardiaco y promueve la contractibilidad ventricular y la tasa de relajación.

El aumento de la función simpática está mediado por mecanismos como: activación de vías simpático-excitatorias descendentes, la desinhibición de reflejos simpático-excitatorios, la pérdida del buffer barorreflejo, activación por hipoxia o isquemia o pérdida del control inhibitorio GABAérgico en el diencéfalo, el tallo encefálico o el nivel espinal (21).

Sistema parasimpático

Las neuronas preganglionares implicadas en la función cardiaca están localizadas en el núcleo ambiguo del bulbo y en menor medida en el núcleo motor dorsal del nervio vago.

El nervio vago tiene dos divisiones: los nervios cardiacos superior e inferior. Este, muestra selectividad funcional por:

- El periodo refractario
- El tiempo de conducción
- La contractibilidad
- Recibe contactos de las neuronas sensitivas locales

El principal neurotransmisor es la acetilcolina, pero también el VIP (péptido vasoactivo intestinal) y el óxido nítrico son liberados. El principal efecto de la acetilcolina es unirse a los receptores M2 muscarínicos, lo cual disminuye los niveles de AMPc en las células miocárdicas y activa los canales de potasio para producir hiperpolarización de la célula. Así, la atenuación parasimpática de la frecuencia cardiaca se logra a través de la hiperpolarización del nodo sinusal y auriculoventricular (21).

El sistema nervioso intracardiaco juega un papel importante en la fisiopatología de varias enfermedades cardiovasculares y en circunstancias en donde la inervación del SNC es artificialmente interrumpida como en el trasplante cardiaco. La desregulación de este

complejo sistema usualmente conlleva un aumento en la actividad simpática y una disminución de la actividad parasimpática, con un pronóstico negativo en términos de morbimortalidad.

Luego del trasplante cardiaco, la influencia del control neuronal extra-cardiaco es eliminado y la actividad cardiaca es modulada por los microcircuitos de la red nerviosa intracardiaca, a lo cual se le acuña el término "*post-trasplant decentralization*" (21). Asimismo, se han observado cambios en las propiedades de las membranas celulares de las neuronas intracardiacas que podrían permitir un aumento en la excitabilidad mientras se mantiene una neurotransmisión sináptica dentro del plexo ganglionar cardiaco.

Trasplante cardiaco

Christiaan Barnard llevó a cabo el primer trasplante de corazón en humanos en Cape Town, Sudáfrica, el 3 de diciembre de 1967 (3). Y 3 días después, Adrian Kantrowitz llevó a cabo el primer trasplante de corazón en un niño de 18 días de vida con anomalía de Ebstein usando el corazón de un feto anencefálico (3).

Según las guías colombianas de trasplante cardiaco del 2009 (22), este está indicado en pacientes menores de 65 años con una o más de las siguientes condiciones:

1. Falla cardiaca según la NYHA (*New York Heart Association*) III - IV AHA (*American Heart Association*) / ACC (*American Cardiology College*) D en manejo farmacológico óptimo o máximo tolerado.
2. Consumo pico O₂ menor a 14ml/kg/min y/o consumo pico CO₂ menor a 35ml/kg/min.
3. Angina persistente/refractaria: síntomas severos de isquemia que limitan de forma permanente las actividades diarias y que no tienen posibilidad de revascularización (quirúrgica o percutánea).
4. Arritmia ventricular sintomática, recurrente o refractaria, aun sin signos o síntomas de falla cardiaca.
5. Riesgo cardiovascular elevado según score de sobrevida HFSS.

En Colombia la ley 1805 del 2016 amplía la presunción legal de donación de componentes anatómicos para fines de trasplantes u otros usos terapéuticos a todos los colombianos. De este modo se busca atender la demanda de cerca de 2029 colombianos en lista de espera para un trasplante de órgano a 31 de diciembre de 2015, según datos del Ministerio de Salud y Protección Social (11).

Desde el punto de vista local, en Colombia, a partir de la Ley 1805 del 2016, se “amplía la presunción legal de donación de componentes anatómicos para fines de trasplantes u otros usos terapéuticos a todos los colombianos”. De este modo se busca atender la demanda de cerca de 2029 colombianos en lista de espera para un trasplante de órgano a 31 de diciembre de 2015, según datos del Ministerio de Salud y Protección Social (11).

Según el Reporte Ejecutivo Red de Donación y Trasplantes, en el periodo de enero a noviembre de 2015 se realizaron 1096 trasplantes de órganos sólidos, de los cuales, 57 fueron de corazón (12). Sin embargo, cada una de las instituciones en el país que cuentan con un grupo de trasplante de corazón, maneja sus propias estadísticas.

La clínica Cardio VID en Medellín, Antioquia, fue el primer centro de trasplante cardiaco en Colombia (13,14). En 1985 se realizó el primer trasplante de corazón en el país y el tercero en Latinoamérica (13,14) y reportan la realización de alrededor de 400 trasplantes desde entonces (13).

La Fundación Clínica Shaio, reporta la realización de 77 trasplantes cardiacos desde la creación del grupo de trasplante cardiaco en 1996, siendo el primero en fundarse en Bogotá (15). Por su parte, la Fundación Valle de Lili en Cali, Valle del Cauca, reporta hasta diciembre de 2009, en 14 años de trayectoria, la realización de 121 trasplantes de corazón (16).

Electro diagnóstico de la función autonómica

Las pruebas autonómicas de variabilidad del RR: test en reposo, test en respiración profunda, en maniobra de Valsalva, en "*sitting*" y "*standing*", constituyen una evaluación de la función cardio-vagal mediante técnica de evaluación de la variabilidad del intervalo RR (6). Esta, muestra una índice ratio que corresponde al cálculo de la variabilidad en las maniobras

mencionadas, las cuales se realizan reflejando la adaptabilidad del sistema parasimpático en el aparato cardiovascular (6).

El objetivo de esta evaluación es objetivar la función en individuos sanos y la respuesta cronotrópica, la adaptabilidad y la función parasimpática en enfermedades que comprometen el sistema nervioso autónomo (6). Asimismo, da valores y pautas de seguimiento para el diagnóstico y tratamiento del compromiso en dicho sistema vital (6).

Preparación del paciente

El lugar de realización del procedimiento es el laboratorio de neurofisiología. El paciente debe encontrarse en reposo al menos 20 minutos antes de la prueba, debe asistir acompañado, no tomar bebidas o comidas al menos 4 horas antes del estudio, en caso de que el estudio sea en la mañana puede tomar un desayuno ligero y los medicamentos usuales que recibe el paciente en su horario habitual (6).

Descripción de las pruebas

Prueba Autónoma Variabilidad del RR en reposo.

El registro del RR y sus cambios durante los reflejos de la respiración puede ser registrado en los equipos de electrodiagnóstico con un *software* especializado (*RR Interval cadwell Sierra*). El uso de filtros en estos casos es de baja frecuencia (*low pass*) 1–5 Hz y alta frecuencia (*high pass*) 500 Hz los cuales son suficientes (6). En la pantalla de osciloscopio del equipo se evalúa en forma continua los complejos cardiacos de QRS con grabación de 2 minutos. La colocación de electrodos precordiales se realiza en forma estandarizada y se utilizan los electrodos del equipo al amplificador (6).

La frecuencia cardiaca es inversamente proporcional al intervalo RR. Todos las pruebas presuponen un ritmo sinusal y se deben excluir los estudios que tengan alteración del ritmo y su pausa compensatoria (6). Al igual se excluyen los pacientes con retinopatía proliferativa, historia de aneurisma e hipertensión maligna, ya que existe un riesgo mínimo de hemorragia (6).

La presión arterial también puede ser registrada durante el estudio con un tensiómetro inflable estándar (6). La presión debe ser medida a nivel del corazón, también se pueden utilizar dispositivos de latido a latido intraarterial o no invasivos (6).

El dato obtenido en el estudio basal puede ayudar a evaluar la variabilidad respecto a otras pruebas como la de inspiración profunda, maniobra de Valsalva y prueba de sentarse y ponerse de pie (*sitting to standing/tilt*) (6).

Test autonómico de respuesta cardiaca a la inspiración profunda (Heart rate to deep breathing) HRdb. 5-6 /Min.

La variación de la frecuencia cardiaca durante la respiración (*sinus arritmia*) está indicada para evaluar la función parasimpática colinérgica (cardio-vagal) (6). La prueba permite la evaluación del sistema autonómico en patologías como la falla autonómica, ortostatismo, síncope, taquicardia postural y en neuropatías (6). Desde 1973 los estudios de Wheeler and Watkins documentaron que la inspiración incrementa la frecuencia cardiaca y la espiración la disminuye; dicha variación es mediada por el nervio vago en el corazón (6).

En el caso de estudios con animales con la sección o congelamiento del nervio vago, ocurre una taquicardia con bloqueo parasimpático (6). Los receptores pulmonares de presión y mecanorreceptores cardiacos están involucrados como aferencias a este mecanismo (6).

Protocolo.

Se requiere que el paciente se encuentre en posición supina, con las condiciones previas anotadas en el punto de preparación del paciente con la cabecera elevada a 30 grados, se inicia un ciclo de respiraciones a una frecuencia de 5 o 6 respiraciones por minuto durante la cual se realiza la cuantificación de la variación del RR, los cálculos del intervalo máximo-a-mínimo y su diferencia se obtiene un “*ratio*” de la variación como un porcentaje de la media con desviaciones estándar (6). Se le pide al paciente que tome inspiración durante 5 segundos y expiración durante 5 segundos completando 6 respiraciones por minuto de esta manera (6).

Edad	Latidos por minuto (lpm)
10–40 años	>18 lpm
41–50 años	>16 lpm
51–60 años	>12 lpm
61–70 años	> 8 lpm

Tabla 1. Variación en latidos por minuto (lpm). Modificado de Ravits M. Jhon(6)

Rango de edad, Ratio E:I	
16–20 años, >1.23	21–25 años, >1.20
26–30 años, >1.18	31–35 años, >1.16
36–40 años, >1.14	41–45 años, >1.12
46–50 años, >1.11	51–55 años, >1.09
56–60 años, >1.08	61–65 años, >1.07
66–70 años, >1.06	71–75 años, >1.06
76–80 años, >1.05	

Tabla 2. Valores Normales por edad expresados como Ratio E: I (Menor al percentil 95).

Modificado de Ravits M. Jhon(6).

Se realiza la toma de tensión arterial basal, al minuto y 2 minutos.

En los casos de atrofia multisistémica las anormalidades son captadas en 80–85% de los pacientes (6). En diabéticos las anormalidades pueden ser detectadas en más de un 67% de los pacientes incrementándose dichos valores según el grado de compromiso asintomático a sintomáticos en el SNA (sistema nervioso autónomo) (6). Anormalidades han sido reportadas en pacientes urémicos en un 39% y en un 67% de los pacientes con neuropatía periférica y disautonomía en un 28% de los pacientes con neuropatía distal de fibra pequeña (6). También en pacientes con neuropatía hereditaria, ELA (esclerosis lateral amiotrófica) y trastornos extrapiramidales (6).

La medición de la variabilidad de la frecuencia cardiaca puede tener modificaciones por intervenciones específicas como el uso de medicamentos (23). Lo anterior, en el contexto de

pacientes con trasplante cardiaco, que probablemente por sus múltiples comorbilidades, están expuestos a medicamentos que alteren la función autonómica (23). Dentro de estas medidas terapéuticas están el uso de beta bloqueadores y los antiarrítmicos (23).

Con respecto a los beta bloqueadores, estudios en animales no mostraron modificar la variabilidad de la frecuencia cardiaca (24). Sin embargo, la experiencia en pacientes ha mostrado que los beta bloqueadores tiene un marca influencia natural sobre la variabilidad del RR con un posible aumento del control vagal coronario (25). No obstante, no se conoce el valor de su efecto en el pronóstico de los pacientes.

3. Pregunta de investigación

¿Cuál es la variabilidad del RR en una serie de casos de pacientes receptores de trasplante cardiaco mayor a 1 año en seguimiento clínico en la Fundación Cardio Infantil, Bogotá, Colombia en el año 2019?

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Describir la variabilidad del RR en una serie de casos de pacientes receptores de trasplante cardiaco mayor a 1 año en seguimiento clínico en la Fundación Cardio Infantil, Bogotá, Colombia en el año 2019.

4.2 Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes receptores de trasplante cardiaco.

- Describir las características clínicas de los pacientes receptores de trasplante cardíaco.
- Describir las complicaciones a largo plazo en pacientes receptores de trasplante cardíaco mayor a un año del trasplante incluidos en el estudio.
- Describir los resultados de la prueba de variabilidad cardíaca en reposo y durante inspiración profunda.

5. Formulación de hipótesis

No aplica, se trata de un estudio descriptivo de serie de casos

6. Metodología

6.1 Tipo y diseño de estudio

Se llevará a cabo un estudio epidemiológico, observacional descriptivo de serie de casos.

6.2 Población y muestra

- *Población de referencia:* Pacientes que asisten a consulta de control o seguimiento de trasplante cardíaco en la Fundación Cardio Infantil Instituto de Cardiología, Bogotá.
- *Población objetivo:* Pacientes que asisten a consulta de control o seguimiento de trasplante cardíaco en la Fundación Cardio Infantil Instituto de Cardiología, durante el período 2018 – 2019.
- *Población accesible:* Pacientes que asisten a consulta de control o seguimiento de trasplante cardíaco en la Fundación Cardio Infantil Instituto de Cardiología, durante el período 2018 – 2019.

6.3 Criterios de inclusión y exclusión

Definición de caso: paciente adulto con antecedente de trasplante cardíaco.

6.3.1 Criterios de inclusión:

- Adultos mayores de 18 años.
- Pacientes receptores de trasplante cardiaco mayor a 1 año.
- Seguimiento por Cardiología en la Fundación Cardio Infantil Instituto de Cardiología en Bogotá, al momento del estudio.

6.3.2 Criterios de exclusión:

- Portadores de marcapasos o desfibrilador automático.
- Sujetos en periodo de enfermedad general aguda.
- Documentación de arritmias diferentes de taquicardia sinusal.
- Antecedente de retinopatía proliferativa
- Historia de aneurismas cerebrales o de aorta

6.4 Tamaño de muestra

Se incluirán todos los pacientes que cumplen los criterios de la definición de caso de acuerdo con el periodo de tiempo establecido.

6.5 Muestreo

No se realiza muestreo, se incluyen todos los sujetos de acuerdo con la definición de caso

6.6 Definición y operacionalización de variables

6.6.1 Operacionalización de variables

Tabla 3. Operacionalización de variables

Nombre de la variable	Descripción	Naturaleza – Escala	Categorías – Unidades de medida
Ed_Don	Edad del donante	Cuantitativa – Razón	Años
Ed_Rec	Edad del receptor al momento del trasplante	Cuantitativa – Razón	Años
Sex_	Sexo del receptor	Cualitativa – Nominal	1. Hombre 2. Mujer
Raz_	Raza del receptor	Cualitativa – Nominal	1. Indígena 2. Rom, Gitano 3. Raizal 4. Palenquero 5. Negro mulato, afro 6. Otros
tip_aseg	Tipo de Aseguramiento del receptor	Cualitativa - nominal	1. Régimen subsidiado 2. Régimen contributivo 3. Régimen especial
Lug_proc	Lugar de procedencia del receptor	Cualitativa	1. Bogotá 2. Otro municipio o ciudad
fec_tras	Fecha de trasplante	Cualitativa - nominal	Día/mes/año
lug_tra	Lugar de realización del trasplante	Cualitativa – nominal	1. Fundación Cardio Infantil 2. Otra institución
Tec_traspl	Técnica del trasplante cardiaco	Cualitativa – nominal	1. Orto trópico 2. Heterotrópico

Tie_tra	Tiempo del trasplante	Cuantitativa – razón	Meses
Ind_conv_trasp(25)	Indicación convencional de trasplante	Cualitativa – nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Función sistólica del ventrículo izquierdo deteriorada. 2. NYHA grado III o IV con síntomas. 3. Recibir tratamiento óptimo. 4. Tratamiento de resincronización cardíaca (CRT, ICD, CRTD) 5. Evidencia de pobre pronóstico.
Ind_no_com_trasp(25)	Indicación no común de trasplante	Cualitativa – nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Persistente compromiso hemodinámico ventricular por arritmias, refractarias a todas las terapias usuales (incluyendo medicamentos antiarrítmicos, ablación por catéter, dispositivo eléctrico, revascularización). 2. Angina refractaria, donde hay una clara evidencia objetiva de isquemia miocárdica recurrente significativa (debilitante) que no es manejable con tratamiento convencional (incluyendo todas las formas de revascularización y tratamiento antianginoso completo). 3. Cardiomiopatía restrictiva e hipertrófica con NYHA III o IV sintomática persistente refractaria al tratamiento convencional y/o admisiones recurrentes con falla cardíaca descompensada.
Retrasp	Retrasplante	Cualitativa – nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Comorbilidades pre trasplante			

Comb-pretrasp (26)	Obesidad (IMC mayor a 35kg/m ²).	Cualitativa – nominal	1. Si 2. No
Comb-pretrasp	Cáncer/neoplasias	Cualitativa – nominal	1. Si 2. No
Comb-pretrasp	Diabetes mellitus	Cualitativa – nominal	1. Si 2. No
Comb-pretrasp	Enfermedad renal	Cualitativa – nominal	1. Si 2. No
Comb-pretrasp	Enfermedad vascular periférica	Cualitativa – nominal	1. Si 2. No
Comb-pretrasp	Tabaquismo	Cualitativa – nominal	1. Si 2. No
Comb-pretrasp	Abuso de sustancias psicoactivas	Cualitativa – nominal	1. Si 2. No
Complicaciones perioperatorias			
Comp_perioperat(27)	Hemorragia	Cualitativa – nominal	1. Si 2. No
Comp_perioperat	ACV	Cualitativa – nominal	1. Si 2. No
Comp_perioperat	Diálisis	Cualitativa – nominal	1. Si 2. No
Comp_perioperat	Marcapasos	Cualitativa – nominal	1. Si 2. No
Comp_perioperat	Falla de injerto	Cualitativa – nominal	1. Si 2. No
Comp_perioperat	Otra	Cualitativa – nominal	1. Si 2. No
Epis_rech_trasp	Episodios de rechazo al trasplante	Cualitativa – nominal	1. Mes / año
Reh_card_postrasp	Rehabilitación cardiaca postrasplante	Cualitativa – nominal	3. Si 4. No

Tiem_reh_card_postrasp	Tiempo de rehabilitación cardiaca postrasplante	Cuantitativa – razón	Meses
Med_	Medicamentos	Cualitativa – nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. IECA/ARA-II 2. Beta bloqueador 3. Calcio antagonista 4. Diurético 5. Hipoglicemiante 6. Insulina
Inmunosupr_	Inmunosupresión	Cualitativa – nominal	Tacrolimus Micofenolato
Compl_tard(28)	Complicaciones tardías del trasplante	Cualitativa – nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vasculopatía del injerto cardiaco 2. Infección 3. Neoplasias postrasplante cardiaco 4. Otras
Frec_card_rep	Frecuencia cardiaca en reposo antes de la prueba	Cuantitativa - discreta	Latidos por minuto
Res_int_RR	Resultado intervalo RR	Cuantitativa - continua	Razón espiración – inspiración
Sit_RR	Sitting test	Cuantitativa - discreta	Latidos por minuto

6.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

Mediante un conversatorio se llevó a cabo la socialización del protocolo de investigación con los cardiólogos de la Fundación Cardio Infantil, Dra. Mónica López y Dr. John Alexander Ramírez, quienes coordinan y lideran el grupo de trasplante cardiaco de la institución. Lo anterior con el fin de obtener su apoyo y vinculación con el proyecto, manifestando su acuerdo en la realización conjunta del mismo.

El primer paso consiste en la identificación de los pacientes con trasplante cardiaco atendidos en la Fundación Cardio Infantil Instituto de Cardiología, Bogotá, Colombia. Para lo cual se solicitará autorización en clínica de Falla Cardiaca en la Fundación Cardio Infantil para tener

acceso a la base de datos de los pacientes que se encuentre en seguimiento y de esa manera identificar a todos los pacientes con antecedente de trasplante cardiaco y poder recolectar los datos de contacto.

Posteriormente se procederá a realizar contacto con los pacientes, de manera directa durante valoración en la Fundación Cardio Infantil o vía telefónica. La finalidad de esto es comentarles el objetivo del estudio y diligenciar el formato de consentimiento informado (anexo 2) para obtener la autorización para la participación en el proyecto.

Una vez obtenido la aceptación por parte del paciente, se procederá a explicar la prueba electro diagnóstica de medición de la variabilidad del RR y se procederá a programar con el paciente la cita para su realización. Esta programación tendrá en cuenta la disponibilidad del laboratorio de Neurofisiología, donde se llevará a cabo el estudio electro diagnóstico.

El lugar de realización del procedimiento será el laboratorio de neurofisiología área de electro diagnóstico primer piso torre Fundadores Edificio F. En el proceso de concertación, se explicarán las recomendaciones previas a la prueba, dando énfasis en que el paciente debe encontrarse en reposo al menos 20 minutos antes de la prueba, debe asistir con un acompañante, no tomar bebidas o comidas al menos 4 horas antes del estudio, en caso de que el estudio sea en la mañana puede tomar un desayuno ligero, consumir las medicinas usuales que recibe el paciente en su horario habitual.

Protocolo para la medición de la variabilidad del RR

Para la realización de la prueba autonómica de variabilidad del RR en reposo se seguirá el siguiente procedimiento:

- El paciente se ubicará en la camilla, en posición decúbito dorsal. Se colocarán los electrodos precordiales de forma estandarizada y se utilizarán los electrodos del equipo al amplificador. Se procederá a realizar el registro de la frecuencia cardiaca durante un minuto, la cual es inversamente proporcional al intervalo R-R.

Para la realización del test autonómico de respuesta cardiaca a la inspiración profunda:

- Se seguirá el siguiente procedimiento, el paciente se encontrará en posición supina, con las condiciones previas anotadas en el punto de preparación del paciente con la cabecera elevada a 30 grados. Se iniciará un ciclo de respiraciones a una frecuencia de 5 o 6 respiraciones por minuto durante la cual se realizará la cuantificación de la variación del RR. Los cálculos del intervalo máximo-a-mínimo y su diferencia se obtendrá un Ratio de la variación como un porcentaje de la media con desviaciones estándar. Se le pedirá al paciente que tome inspiración durante 5 segundos y expiración durante 5 segundos completando 6 respiraciones por minuto de esta manera.

Tras la realización de estos dos momentos de la prueba, ésta se dará por finalizada. Mientras el paciente se organiza, se realizará el informe de la prueba, de la cual se conservará registro en el laboratorio y otra en una carpeta designada para el estudio.

El siguiente paso consistente en la revisión del historial clínico con el cual cuente el paciente, ya sea en el registro en el sistema de historias clínicas de la Fundación Cardio Infantil o la información en físico con la que cuente el paciente. Los datos registrados serán las variables previamente descritas para el proyecto y se registrarán en una base de datos de Excel.

6.8 Plan de procesamiento de muestras biológicas

No aplica

6.9 Plan análisis de datos

Se describirán las variables de acuerdo con su naturaleza. Para las variables cualitativas se calcularán las frecuencias absolutas y relativas; para las variables cuantitativas se resumirán a través de medidas de tendencia central y dispersión. Adicionalmente, se calculará el valor p mediante la prueba de Kolmogorov – Smirnov para determinar su normalidad.

6.10 Alcances y límites de la investigación

El presente estudio ayudará a recolectar información clínica y paraclínica que permita mejorar la interpretación del proceso de evolución posterior al trasplante cardiaco, desde el punto de vista del sistema nervioso autónomo. Asimismo, aportará elementos para prever y comprender la evolución clínica de estos pacientes. Dado que el procedimiento de trasplante cardiaco fue desarrollado hace más de 50 años, aún es motivo de investigación la comprensión de los procesos fisiológicos de adaptación y sobrevida. Específicamente, la interpretación clínica de una frecuencia cardiaca alta en este grupo de pacientes aún no es bien entendida.

El proceso de investigación tiene límites desde el punto de vista metodológico, dado que ninguno de los pacientes va a ser sometido a una prueba confirmatoria de tipo invasiva, como toma de biopsia para su estudio anatomopatológico.

7. Aspectos éticos

La presente investigación se llevará a cabo teniendo en cuenta los lineamientos y los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008 (26).

Asimismo, está basada en las normativas locales implementadas por el Ministerio de Salud y Protección Social en Colombia. De acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 (27), Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”, en su artículo 9 respecto al riesgo de la investigación como “la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio”.

El presente estudio se clasifica como una investigación con riesgo mínimo porque además de recolectar información documental retrospectiva de los individuos, se les realizará una prueba de electro diagnóstico no invasiva cuyo riesgo es mínimo para el individuo.

Se tendrán en cuenta personas adultas mayores de 18 años que acepten voluntariamente y a través de la realización del consentimiento informado su vinculación con el proyecto. Serán

tratadas de acuerdo con los principios de respeto, beneficencia y justicia. Los criterios de selección están determinados por condiciones clínicas, sin riesgo de discriminación por ningún motivo. La investigación será realizada en la Fundación Cardio Infantil, con previa aprobación por parte del comité de ética de la Institución.

El consentimiento informado será realizado de manera verbal y escrita. Los investigadores serán los responsables de contactar a los pacientes, explicar el documento diseñado con este propósito y aclarar las dudas de acuerdo con los lineamientos del proyecto.

Los investigadores responsables del proyecto serán quienes tendrán acceso a los instrumentos de investigación según el Artículo 8 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y Protección Social (27). Asimismo, será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas, realizar el adecuado tratamiento de la base de datos y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de esta, reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993 (28), Ley 23 de 1981 (29), Ley 1581 de 2012 (30), Decreto 3380 de 1981 (31), Resolución 8430 de 1993 (27) y Resolución 1995 de 1999 (32).

En todo caso se propenderá por conservar absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

Los investigadores serán responsables de dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo, siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular. De manera particular, los resultados del estudio de electro diagnóstico no serán entregados a los pacientes al momento del estudio, dado que esta prueba no se realiza de manera rutinaria y su interpretación es el objeto de estudio.

El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable. Los investigadores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

8. Administración del proyecto

8.1 Presupuesto

9. Resultados

Durante el estudio se recolectaron 18 pacientes, de los cuales solo uno era mujer y tenían una edad promedio de 50 años (rango 19 - 73 años). Ocho de los pacientes residían en Bogotá al momento del estudio; los restantes provenían de al menos 8 departamentos distintos. Todos contaban con afiliación al sistema de seguridad en salud a través de alguna EPS. El trasplante se realizó en dieciséis de ellos en la Fundación Cardio Infantil y solo dos casos provenían de otra institución. Todos tenían algún nivel de escolaridad, la mayoría secundaria (8/18), seguido del nivel universitario (4/18). Respecto al estado civil, la mayoría reportaron estar casados (10/18) y en unión libre (4/18). Finalmente, todos desempeñaban algún tipo de actividad económica, excepto por dos estudiantes y dos pensionados. Los datos sociodemográficos se condensan en la tabla 3.

		n	%
Género	Masculino	17	94,4
	Femenino	1	5,6
Procedencia	Bogotá	8	44,4
	Cundinamarca	2	11,1
	Arauca	1	5,6
	Caldas	1	5,6
	Caquetá	1	5,6
	Casanare	1	5,6
	Córdoba	1	5,6
	Huila	1	5,6
	Meta	1	5,6
	Norte de Santander	1	5,6
Estado civil	Casado	10	55,6
	Unión libre	4	22,2

	Soltero	3	16,7
	Viudo	1	5,6
Escolaridad	Secundaria	8	44,4
	Universitario	4	22,2
	Primaria	3	16,7
	Técnico	2	11,1
	Tecnólogo	1	5,6
Ocupación	Empleado	6	33,3
	Independiente	4	22,2
	Agricultor	3	16,7
	Estudiante	2	11,1
	Pensionado	2	11,1
	Empresario	1	5,6
Seguridad social	Nueva EPS	6	33,3
	Famisanar	5	27,8
	Suramericana	4	22,2
	Compensar	1	5,6
	MutualSer	1	5,6
	Salud total	1	5,6
Lugar de realización del trasplante	Fundación cardiolinfantil Bogotá	16	88,9
	Fundación cardiovascular Bucaramanga	1	5,6
	Hospital San Ignacio Bogotá	1	5,6

Tabla 4. Datos sociodemográficos.

El mayor tiempo de sobrevivencia registrado posterior al trasplante es de 14 años. El tipo de cardiopatía predominante fue la dilatada (7/18), seguido de causa chagásica e isquémica y solamente un caso de tipo valvular. La principal comorbilidad reportada fue hipertensión

arterial (4/18). Entre los tratamientos inmunomoduladores a los que los pacientes se encontraban expuestos al momento del estudio, fueron: ciclosporina, tacrolimus, micofenolato, azatioprina, everolimus.

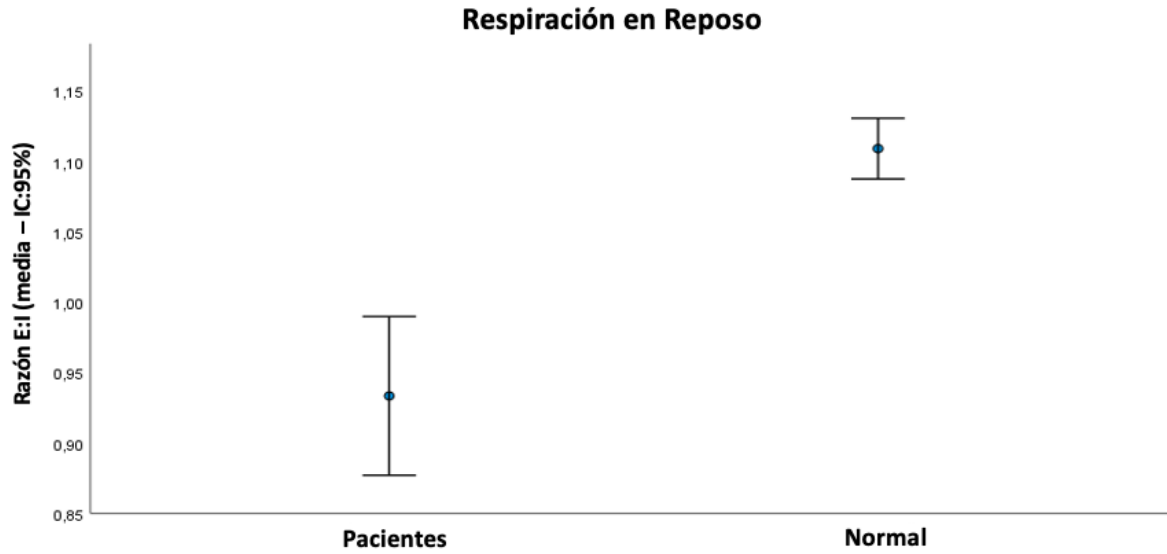
		n	%
Cardiopatía de base	Cardiopatía dilatada	7	38,9
	Cardiopatía chagásica	5	27,8
	Cardiopatía isquémica	5	27,8
	Cardiopatía Valvular	1	5,6
Comorbilidades	Hipertensión arterial	8	44,4
	Obesidad	3	16,7
	Diabetes mellitus tipo 2	3	16,7
	Hipotiroidismo	3	16,7
	ACV	2	11,1
	Artritis gotosa	1	5,6
	Enfermedad renal crónica	1	5,6
	Hepatitis B crónica	1	5,6
	Fibrilación auricular	1	5,6
	SAHOS	1	5,6
	Linfoma folicular corazón nativo	1	5,6
	Tratamiento inmuno modulator	Tacrolimus	14
Micofenolato		12	66,7

	Prednisona	6	33,3
	Everolimus	4	22,2
	Ciclosporina	3	16,7
	Azatioprina	2	11,1

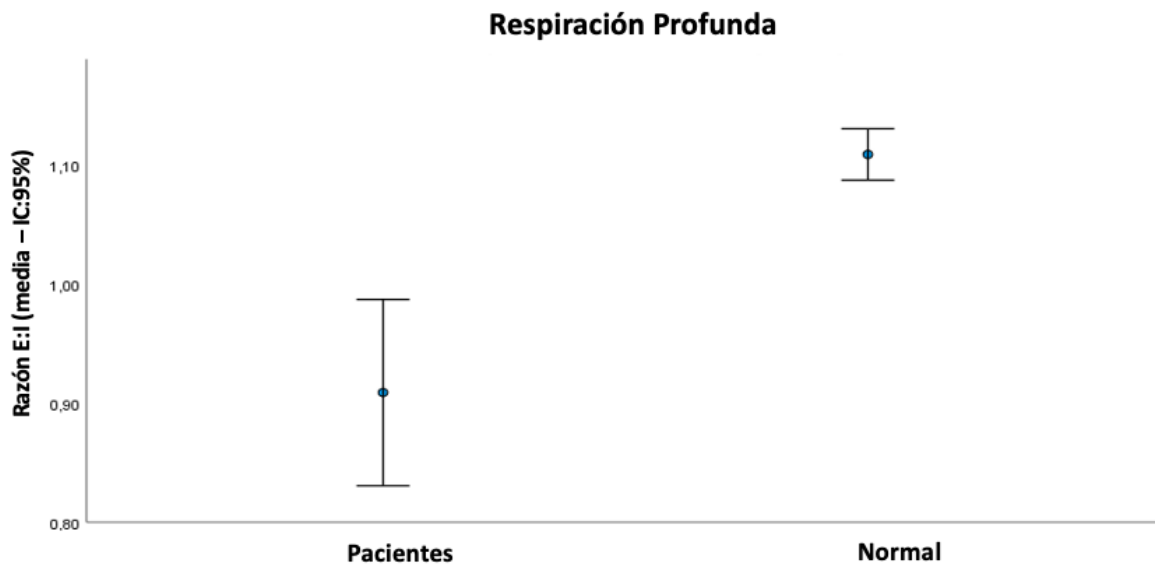
Tabla 5. Datos clínicos relevantes.

No se documentaron complicaciones a largo plazo en los pacientes receptores de trasplante cardiaco. Las hospitalizaciones de algunos pacientes posterior al trasplante no estaban en relación con este y no afectaron el desenlace de la intervención. En tres de los 18 pacientes hubo sospecha de rechazo a órgano trasplantado, sin embargo, fueron descartados durante seguimiento clínico y confirmados a través de biopsia cardiaca.

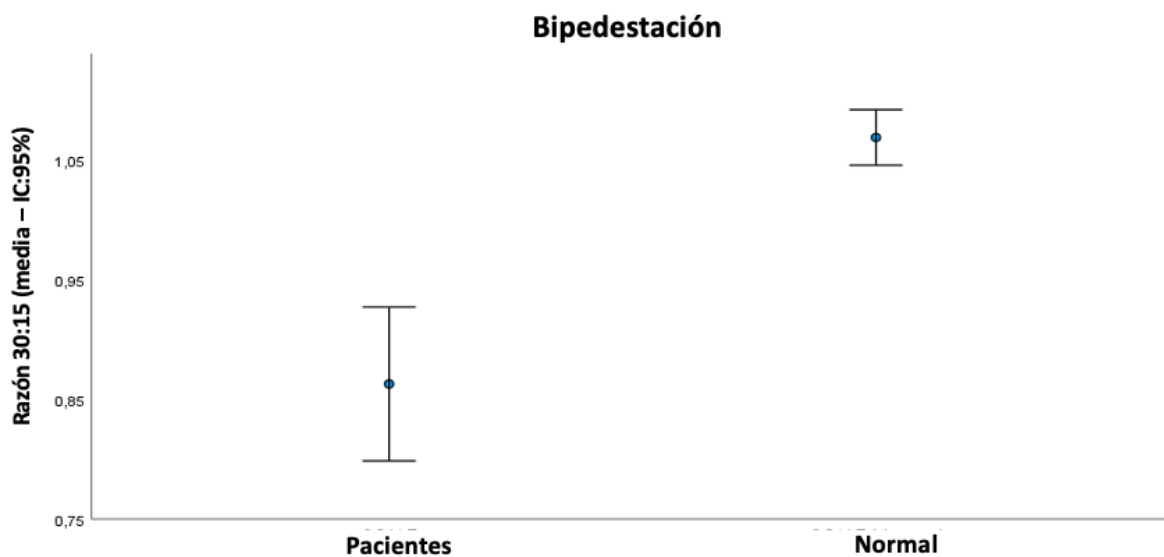
La prueba de variabilidad de la frecuencia cardiaca se realizó en tres momentos: el primero de ellos con respiración en reposo, en donde el valor mínimo y máximo encontrado para la razón E: I fue de 0.49 y 0.99 respectivamente, con una media de 0.93 (IC 95%: 0.87 – 0.98), valores que están por debajo de lo normal (valores normales: media 1.10 con IC 95%: 1.08 – 0.13) (gráfica 1). Seguido al reposo, se obtuvieron valores de la razón E: I con respiración profunda encontrándose un valor mínimo de 0.47 y máximo de 0.98 con una media de 0.90 (IC 95% 0.83-0.98) y al igual que el reposo, siendo valores anormales (valores normales: media 1.10 con IC 95%: 1.08 – 0.13) (gráfica 2). Por último, a la bipedestación se obtuvieron valores de la razón 30:15, encontrándose un valor mínimo 0.45 y máximo de 0.97 con una media de 0.86, y al igual que los anteriores, por debajo de la normalidad (valores normales: media 1.06 con IC 95%: 1.04 – 1.09) (gráfica 3). Es de resaltar que ningún paciente obtuvo un valor dentro de lo normal, ajustado para la edad, en ninguno de los tres momentos (Tabla #6). Por otro lado, no hubo asociación estadísticamente significativa entre los medicamentos usados con los valores obtenidos ($p > 0.001$).



Gráfica 1. Variabilidad de la frecuencia cardíaca en reposo. E:I espiración: inspiración, IC intervalo de confianza.



Gráfica 2. Variabilidad de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda. E:I espiración: inspiración, IC intervalo de confianza.



Gráfica 3. Variabilidad de la frecuencia cardiaca a la bipedestación. IC intervalo de confianza

Resultados individuales de la variabilidad del R-R								
No.	Edad	T.T. (años)	R.R.	R.R. normal	R.P.	R.P normal	30:15	30:15 normal
1	44	14	0,97	1,12	0,98	1,12	0,90	1,09
2	65	2	0,97	1,07	0,49	1,07	0,94	1,03
3	71	3	0,99	1,06	0,98	1,06	0,74	1,03
4	55	7	0,96	1,09	0,93	1,09	0,92	1,03
5	55	12	0,99	1,09	0,97	1,09	0,91	1,03
6	51	3	0,99	1,09	0,97	1,09	0,97	1,03
7	19	9	0,90	1,23	0,95	1,23	0,88	1,17
8	27	2	0,96	1,18	0,98	1,18	0,96	1,17
9	39	10	0,97	1,14	0,97	1,14	0,95	1,09
10	43	3	0,92	1,12	0,90	1,12	0,80	1,09
11	58	12	0,94	1,08	0,95	1,08	0,83	1,09

12	38	7	0,98	1,14	0,97	1,14	0,85	1,09
13	58	3	0,97	1,08	0,98	1,08	0,95	1,03
14	49	8	0,96	1,11	0,97	1,11	0,93	1,09
15	73	12	0,49	1,06	0,47	1,06	0,45	1,03
16	59	4	0,93	1,08	0,95	1,08	0,69	1,03
17	47	5	0,96	1,11	0,98	1,11	0,91	1,09
18	50	5	0,95	1,11	0,97	1,11	0,95	1,03
Media	50	8	0,93	1,10	0,90	1,10	0,86	1,06
DE*	14	4	0,11	0,04	0,15	0,04	0,12	0,04

Tabla 6. T.T. Tiempo transcurrido del trasplante; R.R respiración en reposo; R.P. respiración profunda; DE* desviación estándar.

10. Discusión

La variabilidad de la frecuencia cardíaca es la variación en el tiempo del período entre latidos consecutivos, el cual es predominantemente dependiente de la regulación extrínseca de la frecuencia cardíaca (2). Su análisis permite evaluar la salud cardíaca en general y el estado del sistema nervioso autónomo, responsable de la regulación de la actividad cardíaca (2).

Luego de un trasplante cardíaco, el corazón donado es extrínsecamente denervado trayendo consigo una supresión del sistema autónomo (en particular de la función parasimpática) y por ende una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Ningún control simpático o vagal existe sobre la frecuencia cardíaca, resultando en un espectro de poder plano de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. La ocurrencia y significancia de la denervación es aún controversial. La ausencia de influencias mediadas por el nervio vago hace que la frecuencia cardíaca en reposo del corazón donado sea mayor, acelere más lentamente durante el ejercicio normal y tienda a ser más lenta en el mismo nivel de ejercicio que un corazón inervado (21).

La medición de la variabilidad del intervalo R-R en con la respiración, conocida como arritmia sinusal es generada por reflejos autonómicos y evalúa la integridad de la función colinérgica parasimpática. Sin embargo, los valores en reposo de la variabilidad del RR no necesariamente representan una arritmia sinusal normal, ya que fuentes de variabilidad no respiratoria como episodios de taquicardia o contracciones ventriculares prematuras pueden sobreestimar y enmascarar incluso ante deficiencia severa de la arritmia sinusal. Es por ello, que, en caso de sospecha de lesiones, la razón de variabilidad con respiraciones profundas y el índice 30:15 con la bipedestación se consideran métodos de elección (34).

De acuerdo con los resultados de este estudio, en la población analizada, no se encontraron valores compatibles con cambios en la variabilidad cardíaca lo que traduce a una ausencia de regulación parasimpática. De igual manera, no se encontró una relación estadísticamente significativa entre los medicamentos usados y los valores obtenidos.

Algunos estudios han sugerido que la reinervación, ocurre en etapas tardías después del trasplante (8,35,36). Sin embargo, nuestros hallazgos son consecuentes con aquellos estudios

previamente realizados en donde el paciente receptor carece de reinervación tanto en etapas tempranas como tardías (4,37).

La ausencia de reinervación se ha considerado hipotéticamente un factor de riesgo para un desenlace no favorable en pacientes con trasplante cardiaco (19,38). No obstante, en nuestro estudio, no se encontraron complicaciones de este tipo con una sobrevida de hasta 14 años.

Sí bien existen métodos con mayor sensibilidad y especificidad para evaluar la denervación o reinervación cardiaca como la gammagrafía con *iodine-123 metha-iodobenzylguanidine* (39,40), el análisis de la variabilidad del intervalo R-R a través de la electromiografía se ha convertido en un método de bajo costo, no invasivo y relativamente rápido para estimar la funcionalidad del sistema autonómico (6).

Ante la ambigüedad en resultados de reportes previos, a través de este estudio sumamos conocimiento que permitirá determinar cuáles son los hallazgos esperables en reinervación autonómica en un paciente post trasplantado.

Entre las limitaciones de este estudio está el número reducido de casos. Sin embargo, los datos recolectados pueden ser de utilidad en la estadística nacional y ser base para futuros estudios. De igual forma por medio de este estudio no se pueden descartar mecanismos compensatorios de tipo humoral que sustituyan la respuesta autonómica normal como tampoco la posibilidad de reinervación simpática.

11. Conclusión

En total 18 pacientes se incluyeron en el estudio, una mujer y 17 hombres. La edad promedio fue de 50 años (rango 19 - 73 años). Dieciséis recibieron el trasplante en la Fundación Cardio Infantil y dos extrainstitucionales. El tiempo de sobrevida posterior al trasplante fue de 14 años. El tipo de cardiopatía predominante fue la dilatada (7/18), seguido de causa chagásica e isquémica y la comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial. La media de las variaciones en la razón del intervalo R-R en reposo, inspiración profunda y a la bipedestación fueron de 0,93; 0,91 y 0.86 respectivamente siendo valores anormales, lo que traduce a una ausencia de reinervación parasimpática, pero sin descartarse mecanismos compensatorios de tipo humoral que sustituyan la respuesta autonómica. No hubo asociación estadísticamente significativa entre los medicamentos usados con los valores obtenidos.

El estudio cuenta con un número reducido de casos, por lo que se recomienda que los resultados sean vistos e interpretados con cautela. Sin embargo, los datos recolectados pueden ser de utilidad en la estadística nacional y ser base para futuros estudios que contribuyan a comprender mejor la fisiología subyacente a la evolución de los pacientes con trasplante cardiaco.

12. Bibliografía

1. Tucker WJ, Beaudry RI, Haykowsky MJ, Samuel TJ, Nelson MD, Halle M, et al. Performance Limitations in Heart Transplant Recipients [Internet]. Vol. 46, EXERCISE AND SPORT SCIENCES REVIEWS. p. 144–51. Available from: <http://ez.urosario.edu.co/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edswsc&AN=000435347100003&lang=es&site=eds-live&scope=site>
2. Grupper A, Gewirtz H, Kushwaha S. Reinnervation post-Heart transplantation. *European Heart Journal* [Internet]. 2017;(March):ehw604. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw604>
3. Stehlik J, Kobashigawa J, Hunt SA, Reichenspurner H, Kirklin JK. Honoring 50 Years of Clinical Heart Transplantation in *Circulation*. *Circulation* [Internet]. 2018;137(1):71–87. Available from: <http://circ.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029753>
4. On A, Karapolat H, Zoghi M, Nalbantgil S, Yagdi T, Ozbaran M. Analysis of Heart Rate Variability With Electromyography in Heart Transplant Recipients. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* [Internet]. 2009;90(9):1635–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2009.03.012>
5. Überfuhr P, Frey AW, Ziegler S, Reichart B, Schwaiger M. Sympathetic reinnervation of sinus node and left ventricle after heart transplantation in humans: Regional differences assessed by heart rate variability and positron emission tomography. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2000;19(4):317–23.
6. Ravits JM. AAEM minimonograph 48: Autonomic nervous system testing. *Muscle and Nerve*. 1997;20(8):919–37.
7. Lu WA, Chen GY, Shih CC, Kuo CD. The use of heart rate variability measures as indicators of autonomic nervous modulation must be careful in patients after orthotopic heart transplantation. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2016;30(5):687–97.
8. Cornelissen VA, Vanhaecke J, Aubert AE, Fagard RH. Heart rate variability after heart transplantation : A 10-year longitudinal follow-up study. *Journal of Cardiology* [Internet]. 2012;59(2):220–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2011.12.002>
9. Riedemann S E, Castro G P, Quintana F JC, Pérez P O, Mc-Nab M P. Angina secundaria a lesión de tronco coronario izquierdo post trasplante cardiaco. Evidencias de reinervación simpática tardía. *Revista Medica de Chile*. 2007;135(12):1577–81.
10. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report—2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *Journal of Heart and Lung Transplantation* [Internet]. 2017;36(10):1037–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2017.07.019>

11. Donación y trasplantes de órganos [Internet]. [cited 2021 Sep 18]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/donacion-y-trasplantes-de-organos.aspx>
12. SALUD IN de. Informe Ejecutivo Red De Donación Y Trasplantes. CEUR Workshop Proceedings. 2015;1542(9):33–6.
13. Trasplante de corazón | Clínica Cardio VID [Internet]. [cited 2021 Sep 25]. Available from: <https://www.cardiovid.org.co/index.php/trasplante-de-corazon/>
14. Clínica cardiovascular, Congregación mariana. La palpitante historia de un trasplante [Internet]. 2010 [cited 2021 Sep 25]. Available from: <https://www.cardiovid.org.co/wp-content/uploads/2014/10/libro252.pdf>
15. Trasplante de corazón y Clínica de Falla Cardíaca | Clínica Shaio [Internet]. [cited 2021 Sep 25]. Available from: <https://www.shaio.org/trasplante-de-corazon-y-clinica-de-falla-cardiaca>
16. Juan Esteban Gómez,*, Noel Flórez, Pastor Olayaa, Stephany Jaramillo, Julián Chicab, Martín Ramosa ER y DCC. Mortalidad precoz en trasplante cardíaco. *Revista colombiana de cardiología*. 2017;24(5):442–7.
17. Sociedad colombiana de cardiología y cirugía cardiovascular. Guías colombianas de cardiología - Trasplante cardíaco. *Revista colombiana de cardiología*. 2009;16(2):20–69.
18. Barge-Caballero E, Jiménez-López J, Chávez-Leal S, Barge-Caballero G, Paniagua-Martin MJ, Marzoa Rivas R, et al. Prognostic Significance of Heart Rate and its Long-term Trend in Cardiac Transplant Patients. *Revista española de cardiología (English ed)*. 2015;68(11):943–50.
19. Awad M, Czer LSC, Hou M, Golshani SS, Goltche M, de Robertis M, et al. Early denervation and later reinnervation of the heart following cardiac transplantation: A review. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(11):1–22.
20. Momose M, Tyndale-Hines L, Bengel FM, Schwaiger M. How heterogeneous is the cardiac autonomic innervation? *Basic Research in Cardiology* [Internet]. 2001;96(6):539–46. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s003950170004>
21. Durães Campos I, Pinto V, Sousa N, Pereira VH. A brain within the heart: A review on the intracardiac nervous system. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* [Internet]. 2018;119(December 2017):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.04.005>
22. H, Alberto Villegas; G, Juan C Jaramillo; J GF. Trasplante de corazón. *Revista colombiana de cardiología Vol 9 N° 1 Julio/Agosto 2001*. 2001;9:23–39.
23. Guidelines. Heart rate variability: Standards of Measurement, Physiological. *European Heart Journal* [Internet]. 1996;17:354–81. Available from: <http://www.mendeley.com/research/guidelines-heart-rate-variability-2/>
24. Adamson PB, Huang MH, Vanoli E, Foreman RD, Schwartz PJ, Hull SS. Unexpected Interaction Between β -Adrenergic Blockade and Heart Rate Variability Before and After Myocardial Infarction A Longitudinal Study in Dogs at High and Low Risk for Sudden Death. 1994 [cited 2021 Sep 24]; Available from: <http://ahajournals.org>

25. Electrophysiology TF of the ES. Heart Rate Variability [Internet]. Vol. 93, Circulation. 1996. 1043–1065. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.93.5.1043>
26. Valdespino Gómez JL, García García MDL. Declaración de Helsinki. Gaceta Medica de Mexico. 2001;137(4):391.
27. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. Ministerio de Salud y Protección Social, República de Colombia. 1993;1993(Octubre 4):1–19.
28. Ministerio de salud y protección social. Ley 100 de 1993. Ley [Internet]. 1993;100(41):500. Available from: https://docs.supersalud.gov.co/PortalWeb/Juridica/Leyes/L0100_93.pdf
29. Kraus A. Código de Ética Médica. Colombia. Nexos. 1996;19(223):30–3.
30. Soediono B. Ley Estatutaria 1581 De 2012. Journal of Chemical Information and Modeling. 1989;53(Octubre 17):160.
31. Decreto Numero 3380 De 1981. DIARIO OFICIAL 35914 Miércoles 30 diciembre de 1981 DECRETO NUMERO 3380 DE 1981 (noviembre 30) por el cual se reglamenta la Ley 23 de 1981 [Internet]. 1981;1981(noviembre 30):1–6. Available from: http://www.mineducacion.gov.co/1621/articles-103328_archivo_pdf.pdf
32. Salud M de. Resolucion Numero 1995 De 1999. Republica de colombia. 1999;1999(Julio 8):1–8.
33. Organización Mundial de la Salud (OMS). Guía Elaboración Consentimiento Informado [Internet]. [cited 2019 Mar 3]. Available from: <http://cec.ufro.cl/index.php/modelos-tipo?id=10>
34. Ewing DJ, Borsey DQ, Bellavere F, Clarke BF. Originals Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes: Comparison of Measures of R-R Interval Variation Diabetologia. Diabetologia. 1981;21:18–24.
35. Lee SR, Kang DY, Cho Y, Cho HJ, Lee HY, Choi EK, et al. Early parasympathetic reinnervation is not related to reconnection of major branches of the vagus nerve after heart transplantation. Korean Circulation Journal. 2016;46(2):197–206.
36. Tio RA, Reyners AKL, van Veldhuisen DJ, van den Berg MP, Brouwer RMHJ, Haaksma J, et al. Evidence for differential sympathetic and parasympathetic reinnervation after heart transplantation in humans. Journal of the Autonomic Nervous System. 1997;67(3):176–83.
37. Keeley EC, Toth ZK, Goldberg AD, Wiener MA. Long-Term Assessment of Heart Rate Variability in Cardiac Transplant Recipients. J Heart Lung Transplant. 2000;19:310–2.
38. Imamura T, Kinugawa K, Okada I, Kato N, Fujino T, Inaba T, et al. Parasympathetic reinnervation accompanied by improved post-exercise heart rate recovery and quality of life in heart transplant recipients. International heart journal. 2015;56(2):180–5.
39. F B-F, L A, C R, JL V, I S-L, L M-D, et al. Sympathetic reinnervation 1 year after heart transplantation, assessed using iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging.

Transplantation Proceedings [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2021 Sep 24];43(6):2247–8.
Available from: <https://europepmc.org/article/med/21839246>

40. Wdowczyk J, Makowiec D, Dorniak K, Gruchala M. Visualization of heart rate variability of long-term heart transplant patient by transition networks: A Case Report. *Frontiers in Physiology*. 2016;7(MAR):2012–7.

13. Anexos

Anexo I. Formato de recolección de información (cuestionario)

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES (33).

Este formulario de consentimiento informado está dirigido a hombres y mujeres que son atendidos en la Fundación Cardio Infantil y a quienes se les invita a participar en la investigación "Variabilidad del RR en pacientes receptores de trasplante cardíaco mayor a un año. Fundación Cardio Infantil".

Investigador principal.

Jesús Hernán Rodríguez Quintana, M.D.

Neurólogo, Fellow Neurofisiología

Fundación Cardio Infantil Instituto de Cardiología

Calle 163a # 13b-60

Teléfono: 6672727 ext. 5211-5280

Coinvestigadores

- Jessica Zuleta

Residente de Neurología

Fundación Cardio Infantil Instituto de Cardiología

Calle.163a#13b-60

- Guillermo Trocha

Residente de Neurología

Fundación Cardio Infantil Instituto de Cardiología

Calle.163a#13b-60

INFORMACIÓN

Los doctores Jesús Rodríguez, Jessica Zuleta y Guillermo Trocha hacen parte de la Universidad del Rosario y trabajan en la Fundación Cardio Infantil. Actualmente estamos investigando sobre la recuperación de la inervación del corazón en pacientes trasplantados, cuya atención médica es muy frecuente en la institución. A continuación, se le va a dar información y se le invita a participar de esta investigación. No tiene que decidir hoy si participar o no. Antes de decidirse, puede hablar con alguien que se sienta cómodo sobre la investigación. Puede que haya algunas palabras que no entienda. Por favor, hágalas saber para poder explicarle. Si tiene preguntas más tarde, puede preguntarme a mí, al doctor que investiga o a miembros del equipo.

PROPÓSITO

El trasplante cardiaco es una oportunidad de vida para muchas personas con enfermedades del corazón. La restauración de las conexiones nerviosas (reinervación cardíaca) contribuye a un mejoramiento del corazón posterior a un trasplante. Existen algunas pruebas de laboratorio que podrían ayudar a saber si un corazón trasplantado ha restaurado estas conexiones nerviosas o no. Estos resultados pueden ayudarnos a entender mejor este proceso en personas de nuestra población, por esa razón estamos realizando este estudio.

TIPO DE INTERVENCIÓN

Esta investigación incluirá una única prueba en la cual se colocarán tres (3) electrodos en el tórax del paciente los cuales no generan ninguna molestia y que se comunican con una máquina de electromiografía que grabara la frecuencia cardiaca en tres momentos: en reposo, durante la respiración profunda y sentado. Posteriormente analizaremos el registro de la frecuencia cardiaca en esos momentos.

SELECCIÓN DE PARTICIPANTES

Estamos invitando a todas las personas adultas mayores de 18 años con historia de trasplante cardiaco mayor a 1 año que se encuentren en seguimiento médico en la Fundación Cardio Infantil para participar en la investigación sobre re-inervación en trasplante cardiaco.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Tanto si elige participar o no, continuarán todos los servicios que reciba en la Institución y nada cambiará. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aun cuando haya aceptado antes.

PROCEDIMIENTOS Y PROTOCOLO

La prueba se realizará en las instalaciones del laboratorio de neurofisiología de la Fundación Cardio Infantil durante una sesión de aprox. 15 a 20min. El médico de investigación le tomará algunos datos personales requeridos y le registraran sus signos vitales: frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial y temperatura. En el consultorio y acostado en la camilla se le colocarán los electrodos que se conectan a la máquina de electromiografía. En primer momento se registrará su frecuencia cardiaca en reposo durante 1 minuto. Después se le pedirá que tome aire durante 5 segundos y lo expulse durante 5 segundos por 6 veces o durante un minuto. Y finalmente, se tomará nuevamente su frecuencia cardiaca durante 1 minuto tras colocarse de pie.

EFFECTOS SECUNDARIOS.

La prueba en mención no tiene ningún efecto secundario.

RIESGOS.

Por los cambios de posición durante la prueba podrá experimentar sensación de mareo, la cual es transitoria y no genera riesgo para su vida.

COSTOS Y BENEFICIOS

Este estudio se llevará a cabo con recursos propios. Por lo tanto, su participación no implica ningún costo para usted ni su familia, así como tampoco le genera ningún beneficio económico en particular. De igual manera, ni su EPS ni la Fundación Cardio Infantil asumirán costos adicionales. Su colaboración voluntaria en la investigación nos ayudará a dar respuesta a la pregunta de investigación y de esa manera poder entender mejor la evolución de pacientes de nuestra población posterior a un trasplante cardiaco.

CONFIDENCIALIDAD

No se compartirá la identidad de aquellos que participen en la investigación. La información que se recoja en la realización del proyecto de investigación se mantendrá confidencial, el nombre del paciente será reemplazado por un número; solamente el personal médico de investigación podrá tener acceso a ella por medio de una base de datos privada. No será compartida ni entregada a nadie excepto al comité de investigaciones de la institución cuando este lo requiera.

COMPARTIENDO LOS RESULTADOS

El conocimiento obtenido al terminar esta investigación se compartirá con los pacientes participantes antes de que se haga disponible al público a través del contacto personal o vía telefónica, según se acuerde. La información confidencial no será compartida.

DERECHO A NEGARSE O RETIRARSE

El paciente puede manifestar no ingresar al estudio y puede dejar de participar en la investigación en cualquier momento que quiera y todos sus derechos serán respetados. Podrá continuar su seguimiento habitual en la institución con su cardiólogo tratante sin otros cambios adicionales.

Esta propuesta ha sido revisada y aprobada por el comité de ética en investigación clínica de la Fundación Cardio Infantil, que es un comité cuya tarea es asegurarse de que se protege de daños a los participantes en la investigación.

Anexo 2. Consentimiento informado

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO

He sido invitado a participar en la investigación: "Variabilidad del RR en pacientes receptores de trasplante cardíaco mayor a un año. Fundación Cardio Infantil".

Entiendo que me realizaran una prueba con tres momentos para medir el comportamiento de mi frecuencia cardiaca.

He sido informado de que los riesgos son mínimos y pueden incluir solo tensión por el procedimiento y sensación de mareo. Sé que puede que no haya beneficios para mi persona y que todos los gastos de la prueba son cubiertos por la institución con recursos propios. Se me ha proporcionado el nombre de un investigador que puede ser fácilmente contactado usando el nombre y la dirección que se me ha dado de esa persona.

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado.

Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Nombre del Participante _____

Firma del Participante _____

Fecha _____

Día/mes/año

Si es analfabeto

Un testigo que sepa leer y escribir debe firmar (si es posible, esta persona debiera seleccionarse por el participante y no debiera tener conexión con el equipo de investigación).

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del testigo _____ Y Huella dactilar del participante

Firma del testigo _____

Fecha _____

Día/mes/año

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del Investigador _____

Firma del Investigador _____

Fecha _____

Día/mes/año

Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de Consentimiento

Informado _____ (iniciales del investigador/asistente)

