



# VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA: SU INTRODUCCIÓN EN LA REHABILITACIÓN DEL EPOC. SERIE DE CASOS

Ciclo Metodología Científica II - 2018, Grupo N°88  
Facultad de Medicina, UdelaR

Cátedra de Rehabilitación y Medicina Física “Prof. Dra. Teresa Camarot”  
Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”

**Integrantes:**

Br. Acosta, Franco  
Br. Adler, Felipe  
Br. Balao, Ivana  
Br. Balitzki, Iván  
Br. Cajarville, Juan Pablo  
Br. Gioscia, Federico

**Orientador:**

Prof. Adj. Dr. Gerardo Amilivia.

# Índice

---

Resumen	2
Introducción	3
Marco teórico	4
Objetivos	8
Metodología	9
Resultados	12
Discusión	19
Conclusiones	21
Bibliografía	23
Agradecimientos	25
Anexos	26

## Resumen

---

El estudio de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC) ha demostrado concitar un interés creciente en la comunidad científica vinculada a la rehabilitación, con comunicaciones en diversas áreas de la misma (cardiovascular, neurológica, deportiva, etc.). Asimismo, también existen algunos reportes en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

La EPOC se caracteriza por su alta prevalencia a nivel mundial con impacto global en la salud y calidad de vida de aquellos que la padecen. Genera asimismo enormes costos sanitarios directos e indirectos, vinculados a ingresos hospitalarios por exacerbaciones. Dentro de las medidas terapéuticas que buscan mejorar la calidad de vida y reducir el número de exacerbaciones, se encuentran la terapia farmacológica y no farmacológica. En esta última se destaca el ejercicio terapéutico como componente esencial dentro de la rehabilitación pulmonar (RP).

Mediante este análisis de casos realizado en la Cátedra de Medicina Física y Rehabilitación del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, se propuso utilizar la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca como parámetro para medir el éxito del ejercicio terapéutico en 3 pacientes con EPOC ingresados en rehabilitación respiratoria en la institución. La medición de la VFC refleja la disregulación autonómica como expresión del compromiso sistémico de la EPOC.

De los resultados se observa la similitud epidemiológica y de la estadificación de la enfermedad de los casos estudiados, presentando en uno de ellos mejoría en los parámetros de VFC, manteniéndose dentro de rango de normalidad en otro y empeorando en el tercero (baja adherencia).

Dentro de las conclusiones se destaca el valor promisorio de la técnica como expresión del beneficio del ejercicio terapéutico, requiriendo estudios ulteriores para su comprobación y, por ende, su incorporación como herramienta en la valoración de la rehabilitación respiratoria. La adherencia al tratamiento se consideró como un factor importante en la medida de los resultados obtenidos.

*Palabras Claves:* Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; Rehabilitación Pulmonar; Ejercicio Terapéutico; Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.

## Introducción

---

La EPOC es una enfermedad sistémica de alta morbimortalidad y distribución mundial que genera altos costos para el sistema de salud. Es una enfermedad progresiva caracterizada por una limitación al flujo aéreo a raíz de alteraciones estructurales y funcionales del aparato respiratorio, dando lugar a un estado de hipoxia e inflamación generalizados con repercusión a nivel nutricional, muscular y nervioso (1).

A nivel nervioso la alteración más destacable ocurre en el sistema nervioso autónomo (SNA), donde se evidencia un aumento del tono simpático y una disminución del tono parasimpático, generando una disregulación de la función autonómica (2,3). Esta alteración del SNA puede ser constatada por diversos métodos de los cuales se destaca la VFC, que ha ido adquiriendo importancia como herramienta para evaluar el estado de la respuesta autonómica del paciente. La medición de la VFC es un método barato y sencillo, capaz de medir el funcionamiento del SNA al cuantificar la acción que éste ejerce sobre el nodo sinusal (1,2). Por este motivo son varios los estudios que relacionan la VFC con la mortalidad, estableciendo que bajos niveles de variación en la frecuencia cardíaca están asociados a un mayor riesgo cardiovascular y a un peor pronóstico (1,2,4).

En comunicaciones previas relacionadas con diversas áreas de la rehabilitación existe un interés creciente en demostrar la utilidad de la VFC evaluando el impacto de las diferentes estrategias terapéuticas (5,6).

En el paciente EPOC la alteración del SNA ha demostrado tener mejoría con la terapia, particularmente con la RP (4). Este pilar del tratamiento para la EPOC se basa fundamentalmente en el ejercicio terapéutico, una intervención que genera múltiples beneficios en el paciente, tanto a nivel fisiológico como en su calidad de vida (7).

Actualmente existe una búsqueda de herramientas que permitan valorar el estado y la evolución del paciente EPOC con respecto a la terapia realizada, lo que ha provocado la ambivalencia en los resultados de múltiples estudios acerca de los beneficios del ejercicio terapéutico (2). Esto conlleva a la continua búsqueda de un método de evaluación que permita valorar la evolución de estos pacientes en respuesta a la intervención terapéutica. ¿Es la VFC una herramienta útil para valorar la respuesta al ejercicio terapéutico en pacientes EPOC?

## Marco teórico

---

La EPOC es una enfermedad sistémica, prevalente, prevenible y tratable. Se caracteriza por la presencia de síntomas respiratorios, la limitación del flujo aéreo y anormalidades alveolares, asociados a una reacción inflamatoria exagerada de las vías aéreas y del parénquima pulmonar en respuesta a la inhalación de partículas y gases nocivos (8). La aparición de episodios de exacerbación de la enfermedad y el desarrollo de manifestaciones extrapulmonares contribuyen a empeorar la gravedad del cuadro clínico (8,9).

Actualmente la EPOC es la cuarta causa de muerte en el mundo, planteándose por la OMS que para el año 2020 sea la tercera causa de muerte, junto a las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares (9). Asimismo, impacta fuertemente sobre la incapacidad sociolaboral, estimándose que sea la quinta causa para el año 2030.

En el estudio PLATINO del año 2005, que midió la prevalencia de EPOC en cinco ciudades de América Latina, se trató de demostrar su asociación con los factores de riesgo; resultando que la prevalencia de la enfermedad fue del 14.3% (10). En Uruguay (la muestra fue tomada en Montevideo) destacó una elevada prevalencia, siendo la mayor de las cinco ciudades registradas (19.7%, IC95%: 17.2-22.1%), que también se mantiene teniendo en cuenta los estadios GOLD (Estadio 0: 19.1%) y entre los síntomas predominantes (mayor prevalencia de la falta de aire representando el 42.7%) (9,10).

La limitación crónica del flujo aéreo es la principal característica del EPOC. Es resultado de la sumatoria de afecciones a nivel del epitelio respiratorio que acarrea una remodelación irreversible del parénquima; donde destacan: el enfisema, caracterizado por la destrucción y ensanchamiento de los alvéolos pulmonares; y la bronquitis crónica, definida por tos crónica productiva por un periodo de 3 meses durante 2 años consecutivos. Las vías respiratorias de pequeño calibre pueden estrecharse por la presencia de células, moco y fibrosis (11).

La exposición al humo de tabaco afecta las vías respiratorias de mayor y menor calibre y los alvéolos. En las de mayor calibre existe un aumento de las glándulas mucosas e hiperplasia de las células caliciformes, lo que se vincula a la tos y producción de moco, que definen la bronquitis crónica. Existe asimismo un incremento de células caliciformes en todo el árbol bronquial. Concomitantemente se hipertrofia el músculo liso de los bronquiolos, generando así el estrechamiento de la pequeña vía aérea con producción de moco, edema e infiltración celular.

A nivel alveolar la destrucción generada por el enfisema produce alteraciones en el intercambio de gases, con aumento del espacio muerto (11).

Estos fenómenos contribuyen al atrapamiento aéreo con aumento del volumen residual (VR) e hiperinsuflación pulmonar. La capacidad respiratoria disminuye por diversos factores: el aumento de la resistencia al flujo aéreo determinando una disminución de la ventilación minuto, el descenso de la presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) y la caída del tono muscular respiratorio (9,11).

El diagnóstico de EPOC se sustenta por lo tanto en una clínica sugestiva con confirmación espirométrica. Debe considerarse en todo paciente que presente disnea persistente y progresiva a lo largo del tiempo; tos crónica intermitente que agrega sibilancias y expectoración con esputo matinal, y en pacientes expuestos a factores de riesgo para la enfermedad (humo de tabaco, polución de gases tóxicos a través de la combustión incompleta de materiales orgánicos, exposición laboral a polvo y agentes químicos, contaminación atmosférica, factores genéticos, edad, estados de hiperreactividad de la vía aérea e infecciones respiratorias recurrentes en la infancia) (8,9,12).

Al momento del diagnóstico, la espirometría es la prueba para valorar el funcionamiento mecánico del aparato respiratorio, debido a que es accesible, fácil de realizar y reproducible. Este estudio permite valorar la resistencia al pasaje de flujo aéreo, donde se evalúa la disminución de la relación volumen espirado en el primer segundo sobre capacidad vital forzada (VEF1/CVF) pre y post suministro de broncodilatadores. La relación VEF1/CVF permite discernir entre una alteración de tipo obstructiva o no obstructiva. Dicha relación tiene que ser menor a 0.70 post broncodilatadores para confirmar la presencia de una limitación persistente al flujo aéreo (13,14). La guía GOLD (*Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease*) presenta una clasificación del paciente EPOC según la gravedad de su limitación del flujo aéreo (8). La severidad está determinada por los valores espirométricos del VEF1 tras la administración de un fármaco broncodilatador de acción corta y permite separar a los pacientes EPOC en 4 categorías (Ver Anexo 1).

La EPOC se considerada una enfermedad sistémica que además de afectar la esfera respiratoria produce alteraciones a nivel del SNA, destacándose la modulación que este ejerce a nivel cardiovascular. La hipoxemia e hipercapnia persistentes, el estado de inflamación sistémica, el aumento de la presión intratorácica y del trabajo respiratorio, el uso terapéutico de beta agonistas y la ansiedad tienen como consecuencia una disregulación del control autonómico a beneficio del tono simpático por sobre el parasimpático, produciendo una

disminución de la respuesta nerviosa autónoma frente a estímulos posteriores al disbalance (3,15).

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) refleja la modulación autonómica y se define como la variación de la duración de los ciclos cardíacos en un periodo de tiempo dado. Los pacientes EPOC presentan disminución de la VFC debido a la existente disregulación del SNA generada por diversos factores (3,15).

Numerosos estudios concluyen que la medición de la VFC es una herramienta potencialmente útil para determinar e incluso cuantificar el grado de afectación autonómica de la enfermedad. Adicionalmente se destaca que es una herramienta de bajo costo, no invasiva, y fácilmente cuantificable que permite aproximarse a un abordaje integral de una enfermedad sistémica cuyo encare terapéutico actual está centrado en mejorar parámetros respiratorios y de calidad de vida (3).

Existen varias formas de realizar la medición de VFC, siendo la más simple el cálculo de índices en el dominio del tiempo. Estos son el rMSSD (*“root-Mean-Square of Successive Differences”*) es el desvío estándar de las diferencias entre RR consecutivos, se asocia con cambios rápidos a corto plazo en la frecuencia cardíaca y se correlaciona con los componentes de la VFC mediados por el nervio vago; el SDNN (*“Standard Deviation of all NN intervals”*), es el desvío estándar de todos los intervalos NN (es decir, intervalos RR normales) y valora la variabilidad global, por último se expresa para una mejor interpretación el Coeficiente de Variación (CV) que refiere a la relación en porcentaje que refiere a la relación en porcentaje entre el SDNN y el NN promedio (16).

La EPOC es una enfermedad de carácter irreversible que responde parcialmente a los programas terapéuticos. Debido a esto, se proponen estrategias para mejorar la calidad de vida (disminuir síntomas y exacerbaciones) a través de una batería de fármacos y de intervenciones no farmacológicas, donde se destaca la RP multimodal que incluye como uno de sus pilares al ejercicio terapéutico.

La RP es llevada a cabo por un equipo transdisciplinario de profesionales en la salud y tiene por objetivo reducir los síntomas, mejorar la calidad de vida, aumentar la capacidad funcional del individuo y disminuir la utilización de recursos médicos a través de una reducción en el número de exacerbaciones (7). Asienta en múltiples pilares: la educación acerca de la enfermedad, cambios en el comportamiento y el ejercicio físico terapéutico; dedicados a la mejoría de la condición física, psicológica y social del paciente, promoviendo la práctica de

hábitos saludables a largo plazo (7,8). El ejercicio físico terapéutico es fundamental en la RP debiendo incluirse en el plan de tratamiento de todo paciente con EPOC (2).

La Asociación Americana de Tórax y la Sociedad Respiratoria Europea entienden a la RP como una intervención barata basada en la evaluación del paciente y seguida por tratamientos que incluyen no sólo al ejercicio, sino a la educación y cambios de conducta, destinada a mejorar la condición física y psicológica de las personas con enfermedades respiratorias crónicas, promoviendo a largo plazo cambios que logren un estilo de vida saludable (17).

Se considera al ejercicio físico terapéutico una intervención fármaco similar, debiendo contemplar en su prescripción la frecuencia, intensidad, intervalo y duración con la que se realiza. La RP es eficaz cuando se realizan como mínimo 3 sesiones de duración entre 30 y 40 minutos a la semana por un mínimo de 8 semanas (7). En cuanto al tipo de ejercicio existen varias propuestas: aeróbico, de resistencia, de potencia, de alta intensidad, interválico y no interválico. El entrenamiento de la fuerza tiene como objetivo el aumento de la masa muscular del paciente enfocado en la hipertrofia de las fibras musculares tipo II. La mejora de la capacidad aeróbica se basa en el aumento mantenido del trabajo cardiopulmonar por más de 30 minutos. Por último se encuentra el entrenamiento mixto, el cual combina aspectos de los planes anteriormente mencionados (7). Todos estos planes producen una mejoría global del paciente EPOC, destacándose los beneficios sobre calidad de vida, la tolerancia al ejercicio mejorando la resistencia muscular, la modulación del SNA, el consumo de oxígeno y la disnea, lo que genera un enlentecimiento en la progresión de la enfermedad (1-3,7,18).

# Objetivos

---

## **Objetivos principales:**

1º - Promover el conocimiento de la VFC dentro del equipo tratante desarrollando su marco conceptual, sus condiciones y técnicas de registro, el análisis de los datos y la interpretación e informe de resultados.

2º - Analizar la utilidad de la VFC como herramienta para la valoración del beneficio del ejercicio terapéutico en un grupo reducido de pacientes EPOC, determinando si existen diferencias en el cambio de VFC pre y post ejercicio terapéutico.

## **Objetivos secundarios:**

- Analizar la población de paciente EPOC ingresados a RP generando registros para posteriores estudios y líneas de investigación en esta población.
- Analizar cada caso según su historia clínica, individualizando su perfil y aspectos vinculables a la RP (adherencia, etc.).
- Comparar valores obtenidos con valores de referencia.

# Metodología

---

## Tipo del estudio

Reporte de casos en un marco de estudio prospectivo de intervención llevado a cabo por el Departamento de Rehabilitación y Medicina Física del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela entre junio y octubre de 2018. Proyecto aprobado por comité de ética de la investigación del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, con fecha del día 13 de junio de 2018.

## Selección de pacientes

Son criterios de inclusión en este estudio: pertenecer a la población de individuos con EPOC que hayan abandonado el hábito tabáquico y que asistan al grupo interdisciplinario de Rehabilitación Respiratoria, integrado por la Cátedra de Rehabilitación y Medicina Física del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela.

Los criterios de exclusión son aquellas condiciones que implican un riesgo de vida para el paciente al someterse al ejercicio, como enfermedad cardíaca inestable, trastornos metabólicos descompensados y enfermedades en fase terminal.

Previo al ingreso al Programa de rehabilitación los pacientes fueron evaluados para su categorización mediante su Historia Clínica, Índice de comorbilidad de Charlson, Valoración Nutricional, Funcional Respiratorio, Estadificación GOLD 2018, Índice BODE (ver Anexo 2), Test de Marcha de 6 minutos, Escala de disnea mMRC (*Modified Dyspnea scale* - ver Anexo 3), Test de Tolerancia al Ejercicio y Medición de los parámetros seleccionados de VFC (SDNN; rMSSD; CV; FC media). Los pacientes brindaron su consentimiento y recibieron la correspondiente información al usuario (ver Anexos 4 y 5).

Se seleccionaron 3 pacientes de sexo masculino de mismo rango etario, pertenecientes al grupo de RP de la Cátedra de Rehabilitación y Medicina Física del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela (ver Tabla 1 y 2).

## Intervención

Se realizó un programa de RP con una duración de 9 a 12 semanas, con 2 sesiones semanales. Los pacientes asistieron los días lunes y viernes a la hora 10:30 a la sala de rehabilitación en el primer piso del Hospital de Clínicas. Cada sesión mantuvo una duración de 70 minutos repartidos en

10 minutos de calentamiento, 30 minutos de ejercicio aeróbico en cicloergómetro con intervalos de 3 minutos continuos, con una carga del 70% de la carga máxima obtenida en el Test de Tolerancia al Ejercicio, seguido de 20 minutos de ejercicios de resistencia con bandas elásticas *Thera Band* *símil* y finalmente 10 minutos de relajación.

## **Herramientas de evaluación empleadas**

### Test de marcha de 6 minutos

Medición de la respuesta global del paciente frente al ejercicio reflejando su capacidad funcional y evaluando la respuesta a una intervención médica aplicada. Es una prueba estandarizada que evalúa la distancia recorrida por el paciente en 6 minutos comparando resultados con valores de referencia de la población (19).

### Estudio funcional respiratorio

Conjunto de técnicas diagnósticas que evalúan el comportamiento del aparato respiratorio. Se realiza a través de la espirometría. Este estudio evalúa la disminución de la relación VEF1/CVF pre y post suministro de broncodilatadores. Una relación VEF1/CVF menor o igual a 0.70 confirma el patrón obstructivo (13,14).

### Test de Tolerancia al Ejercicio

Prueba de carga incremental en cicloergómetro, que consiste en el incremento progresivo de las cargas cada 3 minutos, hasta que el paciente logre la máxima carga tolerable. Se emplea una frecuencia de pedaleo de aproximadamente 20 a 30 ciclos/minuto. Durante la prueba se mide la frecuencia cardíaca, la saturación de oxígeno, la presión arterial y se efectúa un monitoreo electrocardiográfico del paciente (20). De la máxima carga obtenida se aplicará el 70 % en forma individualizada en las sesiones de ejercicio aeróbico del paciente.

### Índice BODE

*Score* proveniente de la medición de cuatro variables que permite una evaluación integral del paciente EPOC. Estas son: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1), percepción de la disnea por el paciente (mMRC escala de disnea), el estado nutricional mediante el índice de masa corporal (IMC) y capacidad de ejercicio (test de marcha de 6 minutos). Cada puntaje se correlaciona con un valor expresado en porcentaje de la sobrevida (9).

### Técnica de registro, procesamiento y expresión de los datos

En cada paciente se obtuvieron registros electrocardiográficos de superficie estacionarios breves (10 minutos) utilizando un equipo de registro digital (ECG Exxer, Argentina). Los datos obtenidos se procesaron mediante el *software* VFC32, obteniendo índices del dominio temporal: intervalo RR medio, frecuencia cardíaca promedio, SDNN, rMSSD y CV. Una vez que se ha conseguido la lista de intervalos RR, estos deben ser filtrados de algún modo para descartar aquellos latidos que no fueron generados en el nódulo sinusal, o ruido que se haya introducido, por ejemplo, por movimientos del sujeto durante el ECG (16,21), fueron descartados aquellos que excedían el 20% de la media de los intervalos.

Mediante el *software* *OriginPro 8* se obtuvieron los tacogramas. Estos son un tipo de registro que grafica la frecuencia cardíaca (FC) instantánea o los intervalos RR (tiempo entre complejos QRS consecutivos) en función del tiempo o del número de latido (la duración de un ciclo cardíaco cualquiera queda determinado en el tiempo transcurrido entre dos puntos RR consecutivos). Para una mejor evaluación en un contexto clínico, se decide graficar FC en el eje de las abscisas en lugar de RR. El SDNN establece la amplitud total del gráfico y el rMSSD la distribución punto a punto. De esta forma, el perfil del tacograma puede ser tratado como una señal compuesta por múltiples ondas de diferentes frecuencias (16).

Los datos obtenidos de la medición de la VFC fueron comparados con valores de referencia extraídos de un estudio realizado en población sana (22). Se seleccionaron estas referencias por presentar características epidemiológicas similares con los sujetos de este estudio. También se eligieron estos valores ya que fueron registrados mediante la misma metodología aplicada en este trabajo (mediciones cortas de 10 minutos).

## Resultados

---

Los datos epidemiológicos se analizan en la tabla 1.

Todos los pacientes de este reporte se encuentran en la edad media de su vida (57, 62 y 64 años). Todos los casos son de sexo masculino. En cuanto a la valoración nutricional, todos tienen un IMC dentro del rango de normalidad ( $< 25 \text{ kg/m}^2$ ). En cuanto al tratamiento farmacológico de su enfermedad respiratoria, todos reciben corticoides y betabloqueantes, además un paciente recibe anticolinérgicos. Adicionalmente, un paciente ha tenido una intervención quirúrgica de trasplante pulmonar.

Los datos de individualización y estadificación de la enfermedad se analizan en la tabla 2.

El CASO 1 fue diagnosticado hace 10 años, mientras que los CASOS 2 y 3 fue hace menos de 5 años. Se aplicó el índice de Comorbilidad de Charlson, encontrándose en los tres casos un valor de 1. Del análisis del test de marcha de 6 minutos, se encuentran todos por encima del punto de corte ( $> 350$  metros). Dentro del funcional respiratorio todos tienen un patrón obstructivo con un VEF1 menor a 70%. Aplicando el índice BODE evidenció que los tres casos presentan un puntaje de 3, es decir, un riesgo de mortalidad a los cuatro años de 67%. En cuanto a la estadificación GOLD, los tres casos son clase B. También todos presentan una disnea clase 2 según la clasificación mMRC.

El cumplimiento del tratamiento fue desigual. El CASO 1 cumplió con el 100% de las sesiones sólo interrumpido por una internación de una semana; el CASO 2 concurrió al 60% de las sesiones y el CASO 3 concurrió al 22% de las sesiones de ejercicio terapéutico.

Los resultados de los registros de VFC pre y post tratamiento de RP se analizan en la tabla 3.

Los datos obtenidos se comparan con los valores de normalidad especificados en la tabla 4.

### **VFC pretratamiento**

El CASO 1 se encuentra con valores, por debajo del índice de normalidad (intervalo de normalidad: SDNN: 23.5 - 65.1 ms, rMSSD: 5.3 - 42.1 ms). Los valores del CASO 1 fueron los siguientes: SDNN: 7 ms; rMSSD: 3,9 ms; CV:1,3%).

El CASO 2 y 3 se encuentran dentro del rango de normalidad (CASO 2 - SDNN: 38 ms; rMSSD: 24,9 ms; CV: 4,6%; CASO 3 - SDNN: 45ms; rMSSD: 31,1 ms; CV: 6,5%).

### **VFC post tratamiento**

El CASO 1 tuvo una leve mejoría acercándose a los valores de referencia de normalidad, sin embargo, continúa por debajo de los mismos (SDNN: 10 ms; rMSSD: 3,5 ms; CV: 1,5%)

Los CASOS 2 y 3 disminuyeron sus valores en comparación con las medidas pretratamiento, sin embargo, se mantienen dentro de los límites del intervalo de normalidad (CASO 2 - SDNN 36 ms; rMSSD: 22,38 ms; CV: 4,4%; CASO 3 - SDNN: 27 ms; rMSSD: 15.24 ms; CV: 3,6%).

Al ver los tacogramas (figuras 1, 2 y 3) se puede apreciar no solo la frecuencia cardíaca promedio marcada con una línea roja, sino también los cambios en las oscilaciones por encima y por debajo de la frecuencia cardíaca media. En color negro se representa las frecuencias cardíacas instantáneas pre-RP y en color anaranjado post-RP. Todos los casos describen oscilaciones por encima y por debajo de la línea de FC media. Sin embargo, la desigualdad en el trazado de estas oscilaciones queda determinada por los distintos desvíos estándares entre intervalos y de la totalidad del registro de VFC.

Las comparaciones de los tres casos pre y post tratamiento se representan en las gráficas de la figura 4.

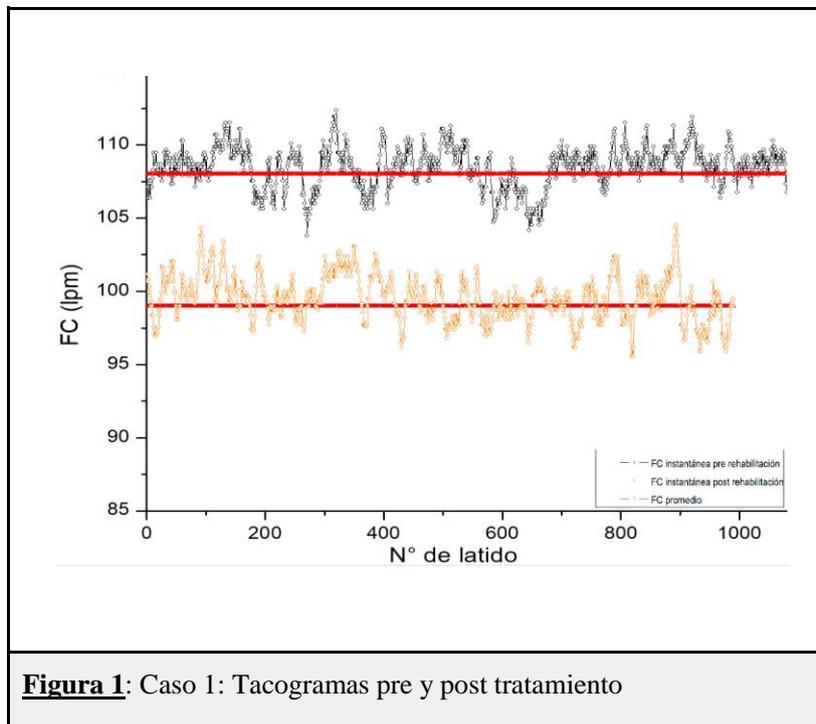
<b>Tabla 1</b>	<b>Categorización de los pacientes</b>		
	<b>Caso 1</b>	<b>Caso 2</b>	<b>Caso 3</b>
Edad (años)	57	62	54
Sexo	Masculino	Masculino	Masculino
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	21.3	22.9	25.3
Antecedentes personales	-EPOC -Ex tabaquista intenso. -Trasplante pulmonar en mayo de 2017. -Prótesis de Cadera por fractura en 2012. -AOC* -ERC* en estudio.	-EPOC -Ex tabaquista. -Bronquítico crónico -Hipertensión -Gastritis diagnosticada en año 2000.	-EPOC -Ex tabaquista -Hipertensión -Dislipémico -Patología reumática de columna -Ex alcoholista
Tratamiento farmacológico	-Anoro-Ellipta -Prednisona -Everolimus -Tacrolimus -Micofenolato -Cilostazol -AAS* -Atorvastatina -Alendronato -Calcio -Lactato de Magnesio -Vitamina D3 -Leucovorina cálcica -Domperidona -Omeprazol -Azitromicina -Trimetoprim Sulfametoxazol	-Losartan. -Omeprazol -Hidróxido de aluminio -Vilanterol/Fluticasona -Umeclidinio	-Enalapril -Atorvastatina -Gabapentina -Salmeterol/Fluticasona -Salbutamol -Tiotropio
Observaciones	-Internación de una semana en agosto de 2018 por cuadro respiratorio		-2 años de RP realizados en Hospital Maciel previo a su incorporación en este estudio.
AOC: Arteriopatía obstructiva crónica ERC: Enfermedad renal crónica AAS: Ácido acetilsalicílico			

<b>Tabla 2</b>	<b>Individualización y estadificación</b>					
	<b>Caso 1</b>		<b>Caso 2</b>		<b>Caso 3</b>	
Año diagnóstico EPOC	2007		2016		2015	
IPA*	115		45		120	
Número de sesiones	18 (100%)		11 (60%)		4 (22%)	
Índice de Charlson	1		1		1	
Test de marcha 6 minutos (metros)	≥ 350		≥ 350		≥ 350	
Funcional Respiratorio	Basal	Post β2*	Basal	Post β2*	Basal	Post β2*
CVF (%)	73	-	113	113	64	64
VEF1 (%)	64	-	48	57	50	51
VEF1/CVF	70	-	34	41	45	65
Escala de disnea mMRC	2		2		2	
Estadificación GOLD	B		B		B	
Índice BODE	3		3		3	
*IPA: Índice paquete año (N° paquetes de 20 cigarrillos fumados por día x años de exposición)						
*β2: Broncodilatadores β2 adrenérgicos.						

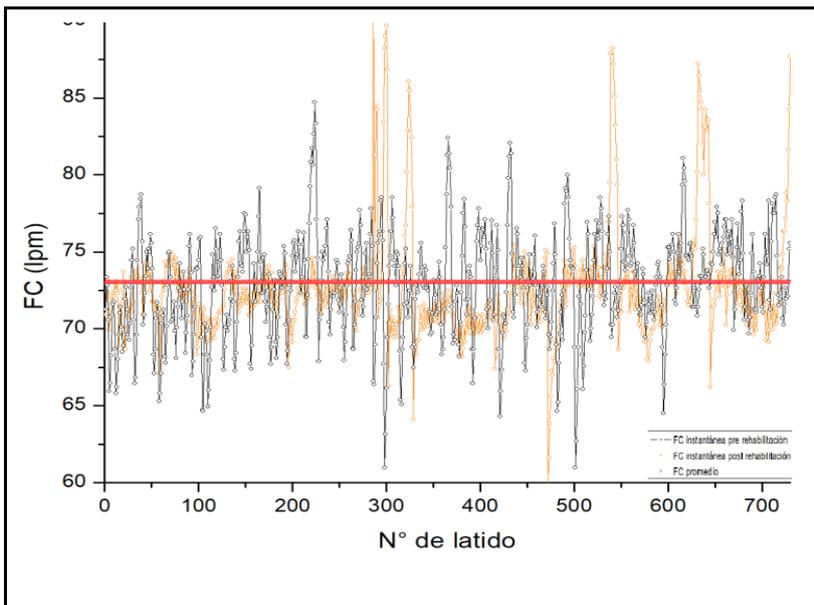
<b>Tabla 3</b>	<b>Presión arterial y resultados de los registros de VFC pre y post tratamiento</b>					
	<b>Caso 1</b>		<b>Caso 2</b>		<b>Caso 3</b>	
<b>Variables</b>	<b>Pre</b>	<b>Post</b>	<b>Pre</b>	<b>Post</b>	<b>Pre</b>	<b>Post</b>
Presión Arterial (mmHg)	130/70	120/70	130/70	140/90	125/80	130/90
FC (lpm)	108	99	73	73	72	79
SDNN (ms)	7	10	38	36	45	27
CV (%)	1.3	1.5	4.6	4.4	6.5	3.6
rMSSD (ms)	3.9	3.5	24.9	22.4	31.1	15.2
Intervalos removidos	0	0	0	2	12	0
Intervalos arreglados	0	0	0	0	3	0
Porcentaje de intervalos arreglados (%)	0	0	0	0.20	2.0	0

<b>Tabla 4</b>	<b>Parámetros normales VFC</b>		
	<b>Media</b>	<b>Desvío Estándar</b>	<b>Media +/- 2 D.E.</b>
FC (lpm)	80	20	
SDNN (ms)	44.3	10.4	23.5 - 65.1
rMSSD (ms)	23.7	9.2	5.3 - 42.1

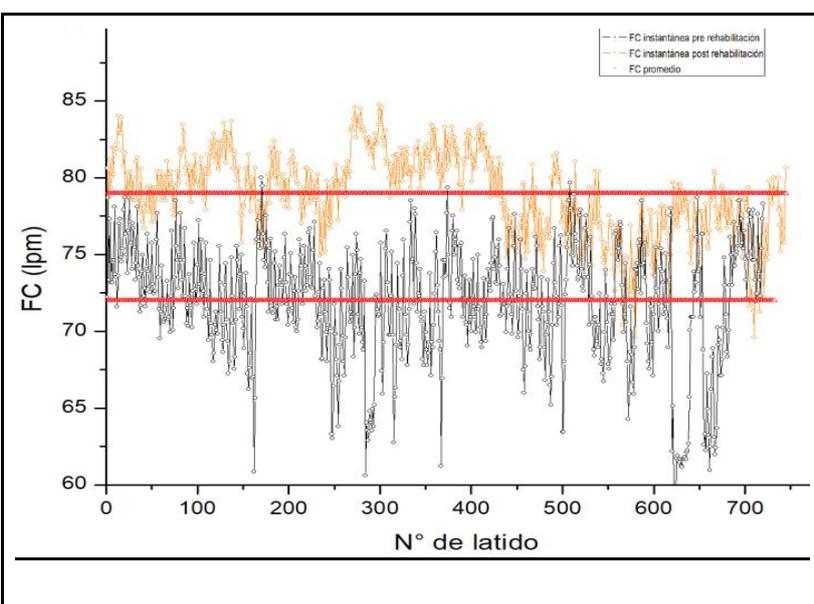
D.E.: Desvío Estándar  
Valores de referencia obtenidos de: Eduardo R. Migliaro 2003 (22)



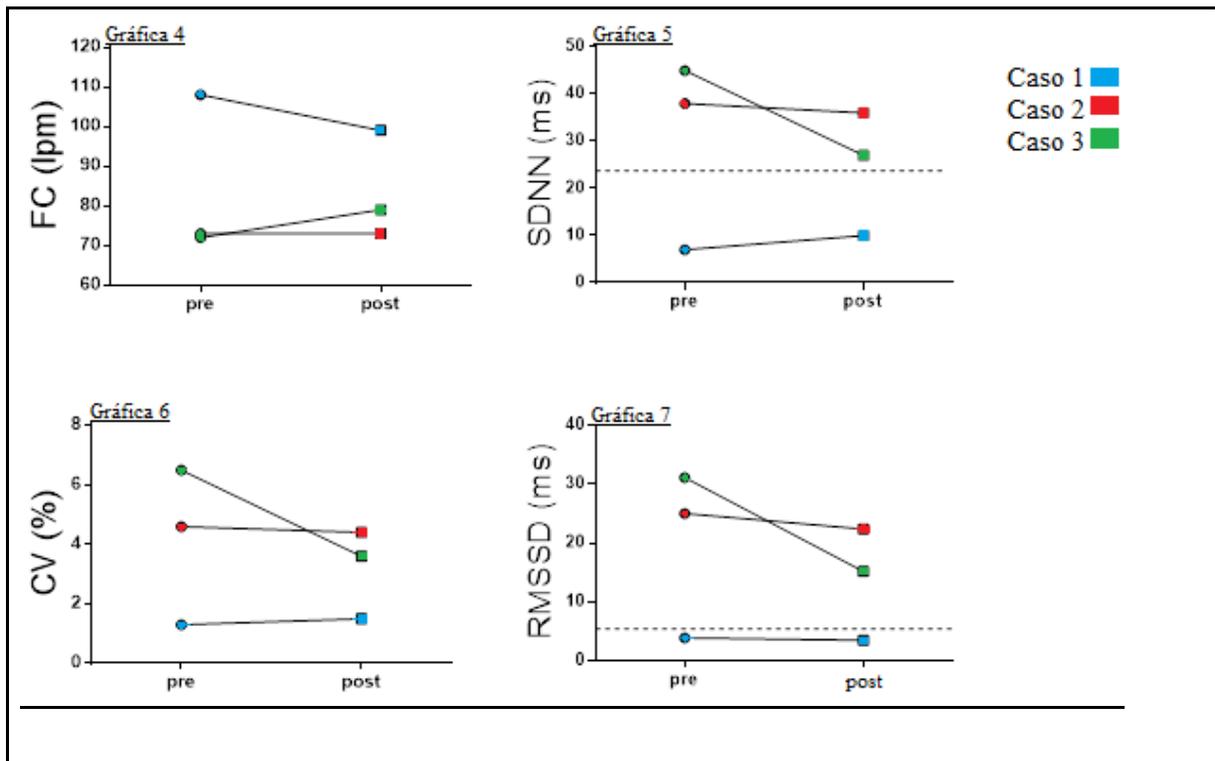
**Figura 1:** Caso 1: Tacogramas pre y post tratamiento



**Figura 2:** Caso 2: Tacogramas pre y post tratamiento



**Figura 3:** Caso 3: Tacogramas pre y post tratamiento



**Figura 4:** Registro gráfico de cada variable Pre y post RP de CASOS 1, 2 y 3.

\*La línea punteada indica el límite inferior del intervalo de normalidad.

## Discusión

---

El presente estudio comprendió una serie de casos de tres pacientes en un período de tres meses, destacando la dificultad en el enrolamiento de pacientes, así como su permanencia en el programa de RP.

Los casos analizados presentaron algunas características similares desde el punto de vista epidemiológico (edad, sexo, IMC) así como en la estadificación de su enfermedad (GOLD B, *score* BODE 3, Índice de Charlson 1, disnea clase 2 según mMRC). Dentro de las mismas, algunas sucedieron al azar, como son la edad y el sexo.

En cuanto a las diferencias, el CASO 1 es receptor de un trasplante pulmonar. Esto condiciona un tratamiento farmacológico específico con connotaciones clínicas y pronósticas que difieren de los otros casos, con implicancia en los resultados. Se consideró la principal diferencia entre ellos la adherencia al tratamiento, siendo del 100% en el CASO 1, 60% en el CASO 2 y 22% en el CASO 3. Se identifican como causas asociadas a una menor adherencia factores vinculables al clima en una enfermedad respiratoria crónica y los socioeconómicos.

### **CASO 1**

Este paciente es receptor de trasplante pulmonar, lo que genera una denervación vagal resultante de la intervención quirúrgica (23). Los valores pre y post RP se encontraron disminuidos respecto al rango de referencia (tabla 4), hecho esperable debido a la denervación vagal. Este hallazgo también puede ser atribuido a la gran cantidad de fármacos que recibe el paciente (tabla 1). Adicionalmente se observa una taquicardia sinusal basal, estudiada por el equipo tratante previo al trasplante.

Al culminar el 100% de las sesiones, se observa una leve mejoría de los valores analizados; su FC basal disminuyó logrando un ritmo regular de 99 lpm. El valor del SDNN tuvo un aumento favorable, mejorando a nivel global su VFC. En el tacograma se visualizan dos trazados de poca amplitud total y leves oscilaciones, resultante de los bajos valores de SDNN y rMSSD. El trazado post-rehabilitación (línea naranja, figura 1) tiene una amplitud mayor que el de pre-rehabilitación (línea negra, figura 1), debido a la mejora antes mencionada. Pese a esta mejoría, cabe destacar que todos los valores continúan por debajo del rango de normalidad.

## **CASO 2**

El caso 2 fue diagnosticado como EPOC hace menos de 2 años y su adhesión a la RP fue irregular, concurriendo al 60% de las sesiones (tabla 2) debido a dificultades en su traslado y al clima, además de infecciones respiratorias recurrentes que no requirieron internación.

Los valores de VFC pre-ejercicio terapéutico fueron similares a la media de los valores de referencia. Si bien luego de la rehabilitación, los valores disminuyeron levemente, permanecieron entre los rangos de normalidad (tabla 4).

## **CASO 3**

Este caso se trata de un paciente que ya había realizado dos años de RP en el Hospital Maciel.

Los valores pre-RP de este estudio se encuentran dentro de la normalidad (tabla 4). En la medición post RP, los valores caen aproximadamente a la mitad. Es importante destacar que su adhesión a la terapia fue de un 22%, debido a una patología degenerativa de columna (tabla 1) que le impide realizar ejercicio físico. Sin embargo, su empeoramiento no se explicaría sólo por la poca adherencia a la rehabilitación como se analiza seguidamente.

Ante esta caída de los valores de VFC destacan diferentes posibilidades que expliquen su comportamiento:

1° - Se trata de un paciente con patología degenerativa de columna con empujes de dolor. El mismo produce un aumento del tono simpático, que tiene efecto en el nodo sinusal aumentando su frecuencia y disminuyendo la VFC. Por ende, se hipotetiza sobre la posibilidad de haberse realizado el estudio en presencia de dolor.

2° - En los antecedentes personales se encuentra una historia de alcoholismo, podría plantearse una recaída en dicha adicción que estaría influyendo sobre el SNA.

La adherencia a la RP parecería ser proporcional a los cambios en los parámetros de VFC. Mejoran en el caso que concurrió al 100% de las sesiones establecidas y permaneciendo constante o incluso descendiendo en los casos de incumplimiento.

## Conclusiones

---

La realización de este estudio permitió introducir el análisis de la VFC en la evaluación de la rehabilitación respiratoria por primera vez en nuestro medio. Se realizó a través de un enfoque transdisciplinario que posibilitó la integración de un grupo de pregrados, que en conjunto a docentes de disciplinas clínicas y básicas permitió el registro de resultados (Cátedra de Cardiología), aplicación del ejercicio terapéutico (Cátedra de Rehabilitación y Medicina Física) e interpretación e informe de los resultados (Departamento de Fisiología).

El análisis de la variabilidad ha demostrado ser un estudio fácilmente realizable, reproducible, de bajo costo, no invasivo, capaz de desarrollarse en un corto período de tiempo, que no requiere de infraestructura compleja y que presenta una curva de aprendizaje rápida.

Existieron limitaciones a la hora de llevar a cabo este estudio. Se destacan la escasa derivación de pacientes con EPOC que fueran pasibles de ingresar a un programa integral de rehabilitación pulmonar. Otras dificultades que se presentaron fueron el abandono e incumplimiento multicausal de la RP y el período limitado de tiempo del que se dispuso para desarrollar el estudio, que no permitió un reclutamiento mayor. Lo anterior complejiza el análisis de los datos dificultando el objetivo de la validación de la técnica y su incorporación en el análisis de la respuesta al ejercicio terapéutico siendo necesarios estudios futuros con mayor número de casos.

El impacto del programa de Rehabilitación Pulmonar puede evaluarse con diferentes instrumentos orientados a la funcionalidad, aspectos psicológicos y de participación familiar, social, laboral, recreativa, etc. Reportes previos han evidenciado una mejora en la calidad de vida en los individuos que realizan RP, aspecto presente en los casos valorados en este estudio. Aún así, existe una búsqueda de marcadores no respiratorios capaces de señalar el beneficio integral producido por el ejercicio terapéutico como es el caso del registro de la VFC.

El estudio de la VFC y su aplicación como instrumento de evaluación en pacientes EPOC es una técnica promisoriosa. Si bien este análisis no es concluyente, en esta pequeña serie se evidenció que posibilita un análisis del comportamiento global de la VFC, así como la identificación de diferencias existentes a raíz de variables propias de cada caso, como el tratamiento farmacológico recibido, situaciones fisiopatológicas como la existencia de dolor, comorbilidades y el cumplimiento parcial o total del programa de RP. Los aspectos anteriormente considerados abren posibilidades para diseñar más trabajos que permitan avanzar en el conocimiento de la VFC en el área de rehabilitación, logrando evidenciar el valor real de la

misma como expresión de la mejoría con el ejercicio terapéutico y objetivando los cambios autonómicos en respuesta a las variables consideradas previamente.

Finalmente, será a través de la realización de futuros estudios sobre la valoración de la RP en el paciente con EPOC, realizados por un equipo de trabajo transdisciplinario, que se podrá avanzar en la demostración de la VFC como herramienta de evaluación del ejercicio terapéutico en este tipo de pacientes, así como su consiguiente extensión a otras enfermedades en el área de la rehabilitación.

## Bibliografía

---

1. Roque AL, Valenti VE, Massetti T, Da Silva TD, Monteiro CBDM, Oliveira FR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and heart rate variability: A literature update. *Int Arch Med*. 2014;7(1):1–8.
2. Mohammed J, Derom E, Van Oosterwijck J, Da Silva H, Calders P. Evidence for aerobic exercise training on the autonomic function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review. *Physiother (United Kingdom)* [Internet]. 2018;104(1):36–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.physio.2017.07.004>
3. Cheng ST, Wu YK, Yang MC, Huang CY, Huang HC, Chu WH, et al. Pulmonary rehabilitation improves heart rate variability at peak exercise, exercise capacity and health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Hear Lung J Acute Crit Care* [Internet]. 2014;43(3):249–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrtlng.2014.03.002>
4. Zupanic E, Zivanovic I, Kalisnik JM, Avbelj V, Lainscak M. The effect of 4-week rehabilitation on heart rate variability and QTc interval in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2014;11(6):659–69.
5. Prinsloo GE, Laurie Rauch HG, Derman WE. A brief review and clinical application of heart rate variability biofeedback in sports, exercise, and rehabilitation medicine. *Phys Sportsmed*. 2014;42(2):88–99.
6. Conder RL, Conder AA. Heart rate variability interventions for concussion and rehabilitation. *Front Psychol*. 2014;5(AUG):1–7.
7. Marín D K, Laude P R, Morales D C. Entrenamiento físico y educación como parte de la rehabilitación pulmonar en pacientes con EPOC. *Rev Chil enfermedades Respir*. 2008;24(4):286–90.
8. GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive. *Glob Obstr Lung Dis* [Internet]. 2018;<http://www.goldcopd.org>. Available from: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2015\\_Apr2.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf)
9. Agustí García-Navarro A, Rodríguez-Roisin R. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. In: Farreras: medicina interna. 18th ed. Barcelona: Elsevier Ltd; 2016. p. 671–9.
10. Meneses A (Proyecto PLATINO. Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar. 2006;88.
11. Reilly, John J, Silverman, Edwin K y Shapiro SD. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. In: Dennis L Kasper y otros., editor. *Harrison Principios de medicina interna*. 19th ed. México, D.F.: McGraw-Hill Education; 2016. p. 1700–1.
12. Cat JM. Semiología respiratoria. In: *Manual de semiología cardiovascular y respiratoria*. 3rd

- ed. Montevideo: Oficina del libro AEM; 1996. p. 17–120.
13. Kritek P, Choi A. Estudio del paciente con enfermedad del aparato respiratorio. In: Dennis L Kasper y otros., editor. Harrison Principios de medicina interna. 19th ed. México, D.F.: McGraw-Hill Education; 2016. p. 1662–3.
  14. J. Roca Torrent. Exploración de la función respiratoria. In: Rozman C, editor. Farreras: medicina interna. 18th ed. Barcelona: Elsevier Ltd; 2016. p. 636–7.
  15. van Gestel AJR, Steier J. Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Thorac Dis* [Internet]. 2010;2(4):215–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22263050><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3256465>
  16. Contreras P. Estudio de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca a través del gráfico de Poincaré. Tesis de maestría, 2005
  17. Spruit M, Singh S, Garvey C et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188: e13–54.
  18. Borghi-Silva A, Arena R, Castello V, Simões RP, Martins LEB, Catai AM, et al. Aerobic exercise training improves autonomic nervous control in patients with COPD. *Respir Med*. 2009;103(10):1503–10.
  19. Gutiérrez-Clavería M, Beroíza W T, Cartagena S. C, Cavides S. I, Céspedes G. J, Gutiérrez-Navas M, et al. Prueba de caminata de seis minutos. *Doc Man Procedimientos Ser Chile*. 2008;15–24.
  20. Herrera Casas A. Pruebas de ejercicio. In: Draghi Jorge, editor. Manual de rehabilitación respiratoria. Buenos Aires; 2008. p. 167–78.
  21. Marek Malik, J. Thomas Bigger, A. John Camm, Robert E. Kleiger, Alberto Malliani, Arthur J. Moss, Peter J. Schwartz; Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use, *European Heart Journal*, 1996;17(3): 354–381
  22. Migliaro ER, Canetti R, Contreras P, Hakas M. Heart rate variability: Short-term studies are as useful as holter to differentiate diabetic patients from healthy subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2003;8(4):313–20
  23. Fontollet T, Gianella P, Pichot V, Barthélémy J-C, Gasche-Soccal P, Ferretti G, et al. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in bilateral lung transplant recipients. *Clin Physiol Funct Imaging* [Internet]. 2018;1–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cpf.12499>

## Agradecimientos

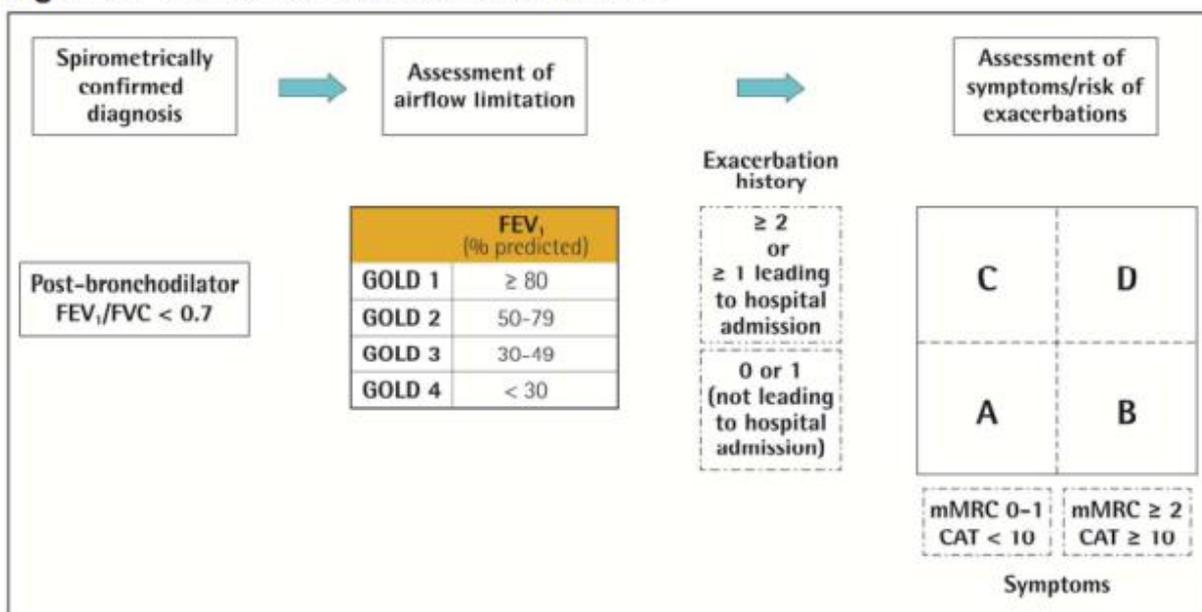
---

- Al Prof. Adj. Dr. Federico Ferrando de la Cátedra de Cardiología “Prof. Dr. Ricardo Lluberas” del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” por su colaboración en la toma de registros de VFC.
- A Prof. Adj. Dra. Paola Contreras Chahinian del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina, UdelaR, por su colaboración en el análisis de los datos como también proveer información relevante para este estudio.
- Al Laboratorio de Exploración Funcional Respiratoria “Prof. Agda. Dra. Ana Musetti” del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” por facilitarnos los estudios pertinentes.
- Al Dr. Luis Fagian, Residente de la Cátedra de Rehabilitación y Medicina Física “Prof. Dra. Teresa Camarot” del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”

## Anexos

### Anexo 1 - Clasificación GOLD

**Figure 2.** The refined ABCD assessment tool



### Anexo 2 - Índice BODE

Índice BODE

Marcadores		Puntuación			
		0	1	2	3
B	IMC	> 21	≤ 21		
O	FEV <sub>1</sub> (%)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
D	Disnea (MRC)	0-1	2	3	4
E	6 MM (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149

IMC: índice de masa corporal; MRC: escala modificada de la MRC; 6 MM: distancia recorrida en la prueba de los 6 minutos marcha.  
Propuesto por Celli et al<sup>145</sup>.

Puntuación en escala BODE	Mortalidad global al año
0 - 2 puntos	20%
3 - 4 puntos	30%
5 - 6 puntos	40%
7 a 10 puntos	80%

### Anexo 3 - Escala de disnea mMRC

<b>Table 2.5. Modified MRC dyspnea scale<sup>a</sup></b>	
<b>PLEASE TICK IN THE BOX THAT APPLIES TO YOU (ONE BOX ONLY) (Grades 0-4)</b>	
<b>mMRC Grade 0.</b> I only get breathless with strenuous exercise.	<input type="checkbox"/>
<b>mMRC Grade 1.</b> I get short of breath when hurrying on the level or walking up a slight hill.	<input type="checkbox"/>
<b>mMRC Grade 2.</b> I walk slower than people of the same age on the level because of breathlessness, or I have to stop for breath when walking on my own pace on the level.	<input type="checkbox"/>
<b>mMRC Grade 3.</b> I stop for breath after walking about 100 meters or after a few minutes on the level.	<input type="checkbox"/>
<b>mMRC Grade 4.</b> I am too breathless to leave the house or I am breathless when dressing or undressing.	<input type="checkbox"/>

<sup>a</sup> Fletcher CM. BMJ 1960; 2: 1662.

## Anexo 4 - Consentimiento informado



Montevideo.....

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Hago constar que doy mi consentimiento a participar del proyecto de investigación denominado:

**“Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca: su introducción en la rehabilitación del EPOC. Serie de casos.”**

El mismo será realizado en la Cátedra de Rehabilitación y Medicina Física de Hospital de Clínicas.

Se me ha informado en qué consiste el estudio y que mi participación es voluntaria, que por ella no percibiré compensación económica y que en caso de desearlo puedo retirarme en cualquier momento sin que ello condicione o afecte mi tratamiento.

Se me ha informado que de acuerdo a la ley de protección de datos personales (**Ley N° 18.331**) aceptó la realización y utilización de los datos proporcionados respetando el anonimato y confidencialidad de los mismos.

Dejo constancia que he firmado dos ejemplares de este consentimiento informado, uno de los cuales se me ha entregado conjuntamente con la información que se brinda a los usuarios que participan del siguiente proyecto

.....

Firma del usuario

CI:

Aclaración:

.....

Firma del médico informante

CI:

Aclaración:

## Anexo 5 - Información al usuario



### INFORMACIÓN AL USUARIO.

Si usted acepta, estará participando en un proyecto de investigación, en el que participan el servicio de Rehabilitación y Medicina Física del Hospital de Clínicas y estudiantes de sexto año de Facultad de Medicina, UdelaR, llamado:

**“Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca: su introducción en la rehabilitación del EPOC. Serie de casos.”**

Podrán ingresar en este estudio pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, que hayan abandonado el hábito tabáquico.

El procedimiento consistirá en medir la variabilidad de la frecuencia cardíaca previo y posterior al ejercicio terapéutico como terapia de rehabilitación pulmonar. Con el objetivo de determinar la variabilidad de la frecuencia cardíaca como herramienta para evaluar el beneficio de la terapia. La medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca será llevada a cabo por personal médico del departamento de cardiología del Hospital de Clínicas.

Dicha medición se realiza mediante un estudio **NO** invasivo que consiste en realizar una actividad aeróbica de 10 minutos de duración sobre un cicloergómetro. Durante los 10 minutos en los que se realiza el ejercicio, se medirá mediante sensores colocados en su torso la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Dichas mediciones serán realizadas en 2 oportunidades: previo al comienzo de la primer sesión de terapia de rehabilitación pulmonar y en la última sesión. El ejercicio terapéutico consta de 2 sesiones semanales. Cada sesión tendría una duración de 70 minutos. Se realizarán 10 minutos de ejercicio de calentamiento, 20 minutos de ejercicios con pesas o bandas elásticas, 30 minutos de ejercicios ergométricos en bicicleta.

Se usarán datos recabados de su historia clínica y datos obtenidos a partir de las pruebas realizadas durante el estudio. Estos datos serán usados siempre bajo anonimato y con la confidencialidad correspondiente. Puede retirarse del proyecto cuando desee y no recibirá compensación económica por participar.

Con este estudio pretendemos obtener nuevos conocimientos acerca de su enfermedad y valorar el impacto del ejercicio terapéutico en su salud.

En el caso de estar de acuerdo, accede de manera voluntaria al estudio previa firma de consentimiento informado.

En caso de cualquier duda que se le presente sobre el estudio y/o los resultados del mismo, usted se puede comunicar mediante:

- Correo electrónico: [crmedfis@hc.edu.uy](mailto:crmedfis@hc.edu.uy)

Muchas gracias por participar estamos a sus órdenes.

## Anexo 6 - Cronograma

<b>Encuentro</b>	<b>Fecha</b>	<b>Objetivo del encuentro</b>
1	13/04/2018	Presentación con el tutor y equipo de trabajo. Comuni3n de la tem3tica de la monograf3a y plan a seguir.
2	18/04/2018	Elaborar el consentimiento informado.
3	20/04/2018	Puesta a punto con el orientador.
4	23/04/2018	Elaboraci3n de Plan de trabajo
5	25/04/2018	Elaboraci3n de Plan de trabajo
6	03/05/2018	Correcci3n de Consentimiento informado
7	07/05/2018	Reuni3n con Departamento de fisiolog3a
8	09/05/2018	Elaboraci3n del Protocolo
9	23/05/2018	Consultor3a de Bio3tica
10	25/05/2018	Elaboraci3n de Protocolo
11	28/05/2018	Consultas con tutor
12	29/05/2018	Finalizaci3n del protocolo
13	30/05/2018	Entrega del protocolo.
14	12/07/2018	Medici3n VFC pre-RP de Paciente 3
15	27/07/2018	Medici3n VFC pre-RP de Paciente 1
16	01/08/2018	Medici3n VFC pre-RP de Paciente 2
17	10/08/2018	Reuni3n con Departamento de fisiolog3a
18	05/09/2018	Procesamiento de datos y an3lisis de resultados
19	10/09/2018	Realizaci3n del p3ster para presentar en la semana acad3mica del Hospital de Cl3nicas
20	15/09/2018	Presentaci3n de p3ster en Semana Acad3mica en el Hospital de Cl3nicas
21	24/09/2018	Medici3n VFC post-RP de Paciente 1
22	27/09/2018	Medici3n VFC post-RP de Paciente 3
23	28/09/2018	Consultor3a con MMCC
24	03/10/2018	Medici3n VFC post-RP de Paciente 2
25	04/10/2018	Procesamiento de datos y an3lisis de resultados
26	08/10/2018	Procesamiento de datos y an3lisis de resultados
27	10/10/2018	Reuni3n Departamento de fisiolog3a
28	11/10/2018	Reuni3n con tutor
29	12/10/2018	Reuni3n de grupo
30	13/10/2018	Reuni3n de grupo
32	15/10/2018	Entrega Monograf3a
33	12/2018	Presentaci3n de p3ster