



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

# TRABAJO DE FIN DE GRADO

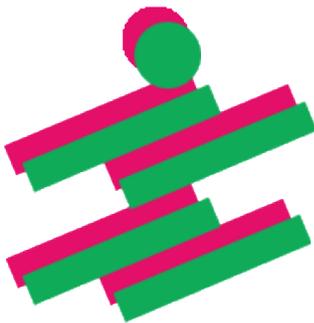
---

## GRADO EN FISIOTERAPIA

### Predictores de la tolerancia al esfuerzo en pacientes trasplantados de pulmón

Exercise capacity predictors in lung transplant recipients

Predictores da tolerancia ó esforzó en pacientes trasplantados de pulmón



Facultad de Fisioterapia

**Alumna:** Dña. Rebeca Vázquez González

**DNI:**48110293-C

**Tutor:** Dña. Esther Giménez Moolhuyzen

**Convocatoria:** Junio 2018

## Contenido

<b>1. RESUMEN</b> .....	<b>5</b>
<b>1. ABSTRACT</b> .....	<b>6</b>
<b>1. RESUMO</b> .....	<b>7</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>8</b>
2.1 TIPO DE TRABAJO Y MOTIVACIÓN PERSONAL.....	8
<b>3. CONTEXTUALIZACIÓN</b> .....	<b>10</b>
3.1 EL TRASPLANTE DE PULMÓN .....	10
3.2 CANDIDATOS A TRASPLANTE PULMONAR .....	10
3.3 POSTOPERATORIO .....	13
3.4 TOLERANCIA AL ESFUERZO POST-TRASPLANTE.....	14
<b>4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>17</b>
4.1 HIPÓTESIS NULA Y ALTERNATIVA .....	17
4.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	17
4.3 OBJETIVOS .....	17
<b>5. METODOLOGÍA</b> .....	<b>19</b>
5.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE DATOS .....	19
5.2 TIPO DE TRABAJO .....	21
5.3 ÁMBITO DE ESTUDIO .....	21
5.4 PERIODO DE ESTUDIO.....	21
5.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	21
5.6 JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	22
5.7 SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	22
5.8 ESTRATEGIA DE RECLUTACIÓN DE PACIENTES .....	22
5.9 METODOLOGÍA DE LAS MEDICIONES.....	23
5.8 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.....	25
5.10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS .....	30
5.11 LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	30
<b>6. PLAN DE TRABAJO</b> .....	<b>33</b>
<b>7. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES</b> .....	<b>35</b>
<b>8. APLICABILIDAD DEL ESTUDIO</b> .....	<b>36</b>

<b>9. PLAN DE DIFUSIÓN DE RESULTADOS</b> .....	<b>37</b>
<b>10. FINANCIACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>39</b>
<b>11. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>41</b>
<b>12. ANEXOS</b> .....	<b>44</b>
ANEXO 1. SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN AL CAEIG.....	44
ANEXO 2. CARTA A LOS DIRECTORES DE INVESTIGACIÓN DEL CHUAC.....	45
ANEXO 3. COMPROMISO DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL .....	46
ANEXO 4. HOJA DE INFORMACIÓN A LOS PACIENTES .....	47
ANEXO 5. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	50
ANEXO 6. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS .....	51
ANEXO 7. ESCAÑA MODIFICADA MEDICAL RESEARCH COUNCIL .....	56
ANEXO 8. MEDICIÓN DEL 1RM EN BÍCEPS .....	56
ANEXO 9. MEDICIÓN DEL 1RM EN CUÁDRICEPS.....	57
ANEXO 10. REALIZACIÓN DE LA PRUEBA DE LAS SENTADILLAS.....	57
ANEXO 11. CIRCUÍTO DEL 6MMT .....	58
ANEXO 12 ESCALA DE BORG .....	58
ANEXO 13. PLANTILLA PARA LA REALIZACIÓN DEL 6MMT .....	59

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. TRASPLANTE PULMONAR: CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS .....	11
TABLA 2. INDICACIONES DE TRASPLANTE SEGÚN PATOLOGÍA DE BASE.....	12
TABLA 3. ECUACIONES DE BÚSQUEDA EMPLEADAS EN PUBMED .....	20
TABLA 4. CRONOGRAMA DE LAS VALORACIONES.....	23
TABLA 5. PAUTAS Y RECOMENDACIONES A CUMPLIR LOS DÍAS DE LAS VALORACIONES.....	24
TABLA 6. CONTRAINDICACIONES PARA LA REALIZACIÓN DEL 6TMM .....	24
TABLA 7. ECUACIONES DE REFERENCIA DEL 6TMM SEGÚN ENRIGHT .....	27
TABLA 8. CONTRAINDICACIONES PARA LA REALIZACIÓN DE LAS ESPIROMETRÍAS .....	28
TABLA 9. VARIABLES DE ESTUDIO .....	28
TABLA 10. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO .....	34
TABLA 11. REVISIÓN DE DIFUSIÓN.....	37
TABLA 12. RECURSOS Y PRESUPUESTO FINAL DEL ESTUDIO .....	39

## ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

<b>CAEIG</b>	Comité Autonómico de Ética e la Investigación de Galicia
<b>CF</b>	Clase funcional según NYHA
<b>CHUAC</b>	Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña
<b>CVF</b>	Capacidad vital forzada
<b>DLCO</b>	Capacidad de difusión del CO <sub>2</sub>
<b>EPOC</b>	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<b>FC</b>	Frecuencia cardíaca
<b>FPI</b>	Fibrosis pulmonar idiopática
<b>FQ</b>	Fibrosis quística
<b>HTP</b>	Hipertensión pulmonar
<b>IAM</b>	Infarto agudo de Miocardio
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>ISHLT</b>	International Society Heart and Lung Transplantation
<b>mMRC</b>	Escala modificada Medical Research Council
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	Presión arterial de CO <sub>2</sub>
<b>PaO<sub>2</sub></b>	Presión arterial de O <sub>2</sub>
<b>UCI</b>	Unidad de Cuidados Intensivos
<b>VEF<sub>1</sub></b>	Volumen espirado forzado en el primer segundo
<b>VO<sub>2</sub></b>	Volumen de O <sub>2</sub> consumido

## 1. RESUMEN

### **Introducción**

El trasplante de pulmón es la alternativa terapéutica empleada en pacientes con enfermedad pulmonar terminal que presentan insuficiencia respiratoria refractaria a tratamientos convencionales. El test de 6 minutos marcha es una de las múltiples herramientas empleadas para valorar la evolución del paciente trasplantado de pulmón, y evalúa principalmente, su tolerancia al ejercicio.

### **Objetivo general**

El objetivo de este proyecto de investigación es averiguar si existen nuevas variables que nos ayuden a predecir un mejor o peor resultado en el test de 6 minutos marcha realizado por primera vez tras el trasplante de pulmón

### **Material y método**

Se llevará a cabo un estudio observacional de cohorte prospectivo con sujetos incluidos en el programa de trasplantes del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. La variable resultado de este estudio será la distancia caminada en el test de 6 minutos marcha. Se estudiará la relación de dicha variable con otras entre las que se incluyen datos biológicos, clínicos y una serie de medidas que valoren la función pulmonar, la fuerza muscular y el estado funcional del paciente antes y después del trasplante pulmonar.

Las variables serán recogidas y analizadas mediante el paquete estadístico SPSS versión 21. Un valor de  $p < 0.05$  será identificado como estadísticamente significativo en todos los análisis.

### **Palabras clave**

Trasplante de pulmón, test de 6 minutos marcha, tolerancia al esfuerzo, predictores

## 1. ABSTRACT

### **Introduction**

Lung transplantation is the therapeutic alternative used in patients with terminal pulmonary disease who have respiratory failure refractory to conventional treatments. The 6 minute walk test is one of the multiple tools used to assess the evolution of the lung transplant patient, and mainly assesses their exercise capacity.

### **General objective**

The objective of this research project is to find out if there are new variables that help us predict a better or worse result in the 6-minute walk test performed for the first time after lung transplantation.

### **Material and methods**

An observational prospective cohort study will be carried out with subjects included in the transplant program of the University Hospital Complex of A Coruña. The result variable of this study will be the distance walked in the 6-minute walk test. The relationship of this variable with others will be studied, including biological, clinical data and a series of measures that assess pulmonary function, muscle strength and the patient's functional status before and after lung transplantation.

The variables will be collected and analyzed using the statistical package SPSS version 21. A value of  $p < 0.05$  will be identified as statistically significant in all analyzes.

### **Key Words**

Lung transplantation, 6 minutes walk test, exercise capacity, predictors

## 1. RESUMO

### **Introdución**

O transplante de pulmón é a alternativa terapéutica empregada nos pacientes con enfermidade pulmonar terminal que presentan insuficiencia respiratoria refractaria a tratamentos convencionais. O test de 6 minutos marcha é unha das múltiples ferramentas empregadas para valorar a evolución do paciente trasplantado de pulmón, enfocándose en avaliar principalmente, a súa tolerancia ó exercicio.

### **Obxectivo**

O obxectivo de este proxecto de investigación é descubrir si existen unha serie de características comúns dentro dos pacientes trasplantados de pulmón que nos axuden a predicir un mellor o peor resultado no test de 6 minutos marcha realizado por primeira vez tras a ciruxía.

### **Material e método**

Levarase a cabo un estudo observacional de cohorte prospectivo con suxeitos incluídos no programa de transplantes do Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña. A variable resultado deste estudo será a distancia camiñada no test de 6 minutos marcha. Estudiarase a relación de dita variable con outras entre as que inclúense datos biolóxicos, clínicos e unha serie de medidas que valoren a función pulmonar, a forza muscular e o estado funcional do paciente antes e despois do transplante pulmonar..

As variables serán recollidas e analizadas mediante o paquete estatístico SPSS versión 21. Un valor de  $p < 0.05$  será identificado como estatisticamente significativo en todos os análises.

### **Palabras chave**

Transplante de pulmón, tolerancia ó esforzo, test de 6 minutos marcha, predictores

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1 TIPO DE TRABAJO Y MOTIVACIÓN PERSONAL

El tipo de trabajo seleccionado es un proyecto de estudio observacional de cohorte prospectivo en el cual el objetivo es encontrar una serie de características en pacientes trasplantados de pulmón que nos ayuden a predecir un mejor o peor resultado en el test de 6 minutos marcha (6TMM)

El motivo por el cual elegí este tema reside en que durante mis estancias en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), tanto en tercero como en cuarto de grado, tuve la oportunidad de trabajar con varios pacientes trasplantados de pulmón, pudiendo así observar que aun habiendo pasado por una intervención quirúrgica similar, su evolución funcional era muy heterogénea. Es necesario añadir que no todos los pacientes evolucionaron de la misma forma ya que se trataba de personas con diversas edades y patologías así como diferente sexo y compleción física.

A su vez, durante mis estancias clínicas pude observar cómo la aparición de ciertas complicaciones peri-operatorias, que resultaban en diferentes intervenciones como, por ejemplo, el empleo durante un mayor periodo de tiempo de la ventilación mecánica, interfieren en la recuperación del paciente y por lo tanto alargan el proceso clínico, pudiendo influir en una peor tolerancia al esfuerzo al comienzo de la rehabilitación post-trasplante. De este modo, tras preguntarme hasta qué punto estos factores interfieren en la correcta evolución del paciente y no encontrar respuestas en la literatura, me planteé incluir estos factores como variables en el estudio

Por otra parte, una de las herramientas indispensables para cuantificar esta evolución en la tolerancia al esfuerzo después del trasplante es el 6TMM, permitiéndonos valorarla de una forma sencilla, reproducible y de fácil comprensión para el paciente. Durante el periodo de tiempo que estuve en el hospital el uso de esta prueba me permitió cuantificar el progreso de mis pacientes, registrando la distancia recorrida durante la prueba periódicamente. Teniendo esto en cuenta, sería interesante poder relacionar los resultados obtenidos en el 6TMM con aquellos factores existentes durante el proceso de trasplante que limitan la tolerancia al esfuerzo.

Por último, tras observar discrepancias en la bibliografía actual y que dentro de los escasos estudios existentes no se incluyen variables que pueden ser de interés propongo este proyecto de estudio de investigación.

## 3. CONTEXTUALIZACIÓN

### 3.1 EL TRASPLANTE DE PULMÓN

El trasplante pulmonar ha evolucionado desde lo anecdótico y excepcional a una terapia habitual para aquellos pacientes con enfermedad pulmonar avanzada refractaria a tratamiento médico. Si bien los inicios de la técnica se encuentran en los experimentos de Carrel y Guthrie a principios del siglo XX, no fue sino hasta 1963 en que Hardy efectuó el primer trasplante pulmonar. Sin embargo, el éxito clínico no se tradujo en realidad hasta fines de los años ochenta gracias al esfuerzo del Grupo de Trasplante de la universidad de Toronto(1,2). Los primeros trabajos experimentales sobre trasplante pulmonar se publicaron en España en 1963. Desde entonces tuvieron que pasar casi 30 años para que en febrero de 1990 se consiguiera realizar el primer trasplante cardiopulmonar con supervivencia a largo plazo, y los primeros trasplantes uni (1990) y bipulmonar (1992) (3).

Desde entonces, la mejora de los inmunosupresores, las técnicas de preservación del injerto, los protocolos de profilaxis infecciosa y el diagnóstico precoz de las complicaciones han permitido que este tratamiento haya evolucionado en estos últimos años. Aunque aún existen grandes desafíos en relación con este tipo de terapia como son la falta de donantes o el manejo del rechazo crónico, el número de trasplantes pulmonares se ha incrementado progresivamente de acuerdo a los registros de la International Society Heart and Lung Transplantation (ISHLT) alcanzando en 2017 un total de 4122, siendo la mayoría bipulmonares (1,4). Más concretamente en España se realizaron 360 trasplantes de pulmón este 2017, llegándose a un total de 4451 trasplante de pulmón realizados en total en nuestro país este 1 de enero de 2018 (5).

### 3.2 CANDIDATOS A TRASPLANTE PULMONAR

El trasplante pulmonar es una opción viable para aumentar la supervivencia y la calidad de vida en aquellos pacientes con enfermedad de pulmón crónica como puede ser la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI), la Fibrosis Quística (FQ) o la Hipertensión Pulmonar (HTP).

Según la última actualización del comité de trasplante de pulmón de la ISHLT debe considerarse la conveniencia de un trasplante de pulmón en los pacientes adultos con una neumopatía crónica en estado terminal que cumplan la totalidad de los siguientes criterios generales (6).

1. Riesgo alto (>50%) de muerte por enfermedad pulmonar en un plazo de 2 años
2. Probabilidad alta (>80%) de supervivencia de como mínimo 90 días tras el trasplante
3. Probabilidad alta (>80%) de supervivencia a 5 años después del trasplante desde la perspectiva médica general en el caso de que haya una función adecuada del injerto.

Dado que el trasplante de pulmón es un tratamiento complejo con un riesgo de morbilidad y mortalidad significativo. Es importante tener en cuenta las contraindicaciones recogidas en la *tabla 1* (6).

**Tabla 1. Trasplante pulmonar: Contraindicaciones absolutas**

- **Disfunción no tratable de otros órganos vitales**
- **Enfermedad maligna activa en los últimos 2-5 años**
- **Enfermedad aterosclerótica severa**
- **Condición clínica inestable (falla hepática, IAM\*, sepsis)**
- **Diátesis hemorrágica**
- **Infección crónica por gérmenes muy virulentos**
- **Infección activa por M.tuberculosis**
- **IMC\*>35**
- **No adherencia al tratamiento y controles**
- **Condición psiquiátrica o psicológica intratable**
- **Ausencia de soporte social y familiar**
- **Abuso o dependencia a sustancias**

IAM= Infarto agudo de miocardio, IMC= índice de masa corporal

El momento de indicar el trasplante varía de acuerdo a la enfermedad de base. Debe considerarse que existen patologías de deterioro rápidamente progresivo y mal pronóstico que tienen prioridad de derivación; tal es el caso de la FPI. Las indicaciones por enfermedad de base se resumen en la *tabla 2* (6).

**Tabla 2. Indicaciones de trasplante según patología de base**

	CRITERIOS DE DERIVACION	CRITERIOS DE TRASPLANTE
<b>ENFERMEDAD PULMONAR DIFUSA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evidencia clínica de NIU o NINE fibrosa</li> <li>CVF &lt; 80%</li> <li>DLCO &lt; 40%</li> <li>Disnea o limitación funcional</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Caída CVF &gt; 10% en 6 meses</li> <li>Caída DLCO &gt; 15% en 6 meses</li> <li>Desaturación bajo 88% en 6TMM, caminata &lt; 250m o deterioro &gt; 50 m en 6 meses</li> <li>Aumento de exacerbaciones</li> </ul>
<b>EPOC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad progresiva</li> <li>Paciente no candidato a cirugía de reducción de volumen</li> <li>BODE 5 o 6</li> <li>PaCO<sub>2</sub> &gt; 50 mmHg</li> <li>PaO<sub>2</sub> &lt; 60 mmHg</li> <li>VEF1 &lt; 25%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>BODE &gt;7</li> <li>VEF1 &lt; 15%</li> <li>3 o más exacerbaciones en el año anterior</li> <li>Hipercapnia</li> <li>HTP a Cor pulmonare</li> </ul>
<b>FIBROSIS QUISTICA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>VEF1 &lt; 30% o rápido deterioro</li> <li>6MWT &lt; 400 m</li> <li>HTP sin hipoxemia</li> <li>Deterioro clínico:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento exacerbaciones</li> <li>Neumotórax</li> <li>Hemoptisis recurrente</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oxígeno dependiente</li> <li>Hipercapnia</li> <li>HTP</li> <li>Hospitalizaciones frecuentes</li> <li>Caída de la función pulmonar</li> </ul>
<b>HIPERTENSION PULMONAR PRIMARIA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CF III-IV</li> <li>Enfermedad rápidamente progresiva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CF III-IV con terapia médica máxima luego de 3 meses</li> <li>IC &lt; 2l/min/m<sup>2</sup></li> <li>Po aurícula derecha &gt; 15mmHg</li> <li>Signos de insuficiencia cardíaca derecha</li> </ul>

NIU= Neumonía intersticial usual; NINE= Neumonía intersticial no específica; CVF= Capacidad vital forzada; DLCO= capacidad de difusión del CO<sub>2</sub>; 6TMM= Test de 6 minutos marcha; PaCO<sub>2</sub> = Presión arterial de CO<sub>2</sub>; PaO<sub>2</sub>= Presión arterial de O<sub>2</sub>; VEF1= volumen espiratorio forzado en el primer segundo; HTP= hipertensión pulmonar; CF= clase funcional según NYHA (New York Heart Association); IC= índice cardíaco.

### 3.3 POSTOPERATORIO

La función pulmonar postoperatoria depende del tipo de trasplante, de la enfermedad de base y de las complicaciones que pudieran darse tras la cirugía. Las modalidades del trasplante pulmonar más relevantes incluyen el trasplante de un solo pulmón (unilateral), o los dos pulmones (bilateral). El trasplante del bloque cardiopulmonar se reserva para situaciones especiales (conjunción de enfermedad pulmonar terminal con cardiopatía terminal). El trasplante lobar aún se considera experimental (2,7).

El trasplante unipulmonar es útil tanto en patología restrictiva como en patología obstructiva e incluso en HTP. En los receptores de trasplante unipulmonar la función pulmonar se estabiliza de forma más precoz gracias al menor trauma quirúrgico. En estos pacientes la máxima función pulmonar es menor que en los receptores de trasplante bipulmonar, y depende, además, de las características del pulmón nativo residual.

En los receptores afectados de patología intersticial el pulmón nativo tiende a colapsarse, por lo que el injerto se expande libremente en su hemitórax correspondiente. Puede persistir un trastorno restrictivo leve o moderado, y alteraciones de la difusión debido a la persistencia del pulmón nativo (2,7).

Cuando la enfermedad de base es el enfisema, el pulmón nativo residual tiende a distenderse y a herniarse en el hemitórax contralateral colapsando parcialmente el injerto. El atrapamiento aéreo produce hiperinsuflación en el pulmón nativo, que no suele ocasionar problemas si el injerto funciona de forma adecuada, pero en ocasiones puede comprometer su función. La interferencia del pulmón enfisematoso condiciona que la mejoría funcional sea menor en estos receptores que en los afectados de patología intersticial. Se observa también mejoría de los volúmenes pulmonares, de la DLCO (capacidad de difusión del CO<sub>2</sub>), el intercambio de gases y de la capacidad de ejercicio (7).

La técnica de trasplante bipulmonar, es la técnica de elección predominante sobre los unipulmonares ya que oferta una mejor calidad de vida a medio y largo plazo. Este tipo de técnica es de uso obligado en las patologías sépticas ya que está contraindicado conservar uno de los pulmones nativos. En los receptores de trasplante bipulmonar la máxima función pulmonar post-operatoria es independiente de la patología de base y está condicionada por las características del injerto, de la caja torácica del receptor y

de las complicaciones post-operatorias. En los primeros meses de la cirugía se observa un trastorno restrictivo leve, que se normaliza a partir del sexto mes, y que es debido a dos mecanismos diferentes: la alteración de la mecánica de la pared torácica secundaria a la toracotomía, y a la disparidad de volumen entre el injerto y la capacidad torácica del receptor. La DLCO y el intercambio de gases suelen ser normales a partir del tercer mes, y la tolerancia al ejercicio mejora progresivamente con el paso del tiempo (2,7).

### **3.4 TOLERANCIA AL ESFUERZO POST-TRASPLANTE**

Tras el trasplante, la función pulmonar mejora significativamente, sin embargo, estos pacientes siguen experimentando una limitada tolerancia al ejercicio (entre el 40-60% de lo esperado). Podríamos sospechar de varios factores que pueden limitar la capacidad máxima al ejercicio en trasplantados, incluyendo una limitación ventilatoria, una limitación cardíaca junto con factores vasculares periféricos o un daño en la capacidad oxidativa de la musculatura periférica. Múltiples estudios y revisiones bibliográficas coinciden en sus conclusiones: la función pulmonar post-trasplante no es causa de una baja tolerancia al esfuerzo ya que tanto la ventilación como el consumo de oxígeno ( $VO_2$ ) es adecuado, a su vez, no se ha demostrado que los factores cardiovasculares influyan de forma significativa (8–10). La creciente evidencia científica apunta a la debilidad de los músculos periféricos como el mayor factor limitante al ejercicio. Una prueba relevante de ello es que en numerosos estudios el motivo de detención del ejercicio es la fatiga en miembros inferiores en vez de la disnea (11–13).

Algunos estudios han recogido que el daño producido en la capacidad oxidativa del cuádriceps tras el trasplante puede ser resultado de factores como el desacondicionamiento, el prolongado periodo de inmovilización tras el proceso quirúrgico, el uso de inmunosupresores y los factores relacionados con la condición pre-trasplante del individuo, pudiendo darse ciertas anomalías que contribuyen a esta debilidad muscular que limita la tolerancia al ejercicio tras el trasplante. Entre ellos se incluye una pérdida de masa muscular, atrofia de fibras musculares, debilidad muscular y creciente fatigabilidad, descenso del porcentaje de fibras tipo I y una mayor dependencia del metabolismo anaeróbico (10).

Dentro de los descubrimientos más relevantes encontramos que los trasplantados tienen un menor pico de  $VO_2$ , el cual se ha demostrado que no está limitado por la reserva respiratoria, pero si es relacionado con una bajada del pH intramiocítico, lo que demuestra un pobre consumo o utilización de  $O_2$  en el músculo. Por otra parte se ha observado, mediante biopsia, concentraciones reducidas de ATP y aumento de las concentraciones de inosina monofosfato lo que indica un desequilibrio en la resíntesis de ATP y su utilización, pudiendo ser debida a una reducida disponibilidad de sustrato o de un déficit en la función mitocondrial. Las posibles causas de esta disfunción mitocondrial incluyen el efecto de los inmunosupresores y el desacondicionamiento severo (10).

El 6TMM es una de las pruebas de tolerancia al esfuerzo más empleadas tanto en la práctica clínica como en investigación y está incluida en guías tanto nacionales como internacionales de evaluación de tolerancia al esfuerzo. Esta prueba resulta realmente útil gracias a su estandarización y reproducibilidad, además, es fácil de realizar, bien tolerada y es la que mejor refleja las actividades de la vida diaria. A su vez, presenta una buena correlación con el  $VO_2$  pico y con cambios en la percepción de la disnea y se ha asociado con la mortalidad en lista de espera pre trasplante. Asimismo cuenta con ecuaciones de referencia y diferencias clínicamente relevantes.

Dentro de la literatura encontramos un estudio en el cual se analizaron datos de 108 pacientes trasplantados, en su gran mayoría bipulmonares (83.3%) y con EPOC como patología de base. Los resultados de este estudio concluyen que, además de que el trasplante resulta en una clara mejora de la función pulmonar, la fuerza del cuádriceps es la única variable que predice la distancia recorrida en el 6TMM y por lo tanto la capacidad al ejercicio. Adicionalmente, dentro del este estudio establecieron también una relación entre la fuerza de prensión de la mano y el  $VEF_1$  (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) en aquellos pacientes que no eran capaces de llegar al 82% de su predictivo en el test de paseo (13).

Teniendo presente que la principal causa de esta limitación al esfuerzo viene dada por una debilidad de la musculatura periférica resulta interesante preguntarse si existen otros factores que influyan en esta situación. Algunos estudios han relacionado un mayor deterioro de la fuerza muscular en pacientes con larga estancia en UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) (11) mientras que otros afirman que tanto el pico de vatios

como el pico de  $VO_2$  no están relacionados con el tiempo que transcurre entre el trasplante y la prueba de esfuerzo posterior (8).

De este mismo modo, algunos artículos encuentran una relación entre la patología de base y el pico de  $VO_2$ , afirmando que la mejora del  $VO_2$  no suele ser uniforme en relación a las patologías subyacentes, sin embargo, otros artículos (con menor tamaño muestral) afirman que la patología de base no parece tener ningún papel en el pico de  $VO_2$  (9). Parte de esta contradicción puede tener que ver con que la causa de una mejor o peor tolerancia al esfuerzo no sea la patología subyacente en sí, sino que lo sea una diferencia de nivel funcional entre los pacientes antes de ser sometidos a trasplante.

Asimismo, existe poca literatura que recoja las variables biológicas del paciente en relación a su tolerancia a ejercicio tras el trasplante, solo algunos estudios observaron que existen diferencias en la tolerancia al esfuerzo post-trasplante según el género, teniendo las mujeres una mejora más tardía (11). Resulta interesante preguntarse también si existen diferencias de tolerancia entre trasplantados bipulmonares o unipulmonares ya que hasta la fecha no existe bibliografía que recoja esta información.

En términos generales, y basándonos en la literatura actual, es una certeza que la debilidad de la musculatura periférica es el principal factor limitante a la tolerancia al ejercicio post-trasplante, sin embargo observamos que existen discrepancias dentro de la bibliografía cuando se refieren a otro tipo de variables que pueden influir en dicha tolerancia. A su vez, existen otros factores que no han sido estudiados o que no se han estudiado en profundidad. Por ello, es imprescindible seguir investigando, tanto para poder resolver esas discrepancias como para descubrir nuevos factores relacionados con esta falta de tolerancia al esfuerzo.

## 4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 4.1 HIPÓTESIS NULA Y ALTERNATIVA

- Hipótesis nula: no existen predictores además de los ya conocidos que determinen una mejor o peor tolerancia al esfuerzo post- trasplante
- Hipótesis alternativa: si existen predictores además de los ya conocidos que determinen una mejor o peor tolerancia al esfuerzo post-trasplante

### 4.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Pueden establecerse predictores nuevos que establezcan un mejor o peor resultado al medir la tolerancia al esfuerzo mediante la distancia recorrida en el test de 6 minutos marcha?

### 4.3 OBJETIVOS

#### 4.3.1 General

Establecer nuevos predictores que nos ayuden a identificar pacientes propensos o posibles factores de riesgo a una menor tolerancia al esfuerzo tras el trasplante pulmonar.

#### 4.3.2 Específicos

- Observar si existe una relación entre la tolerancia al ejercicio y las características biológicas del paciente (sexo, edad e Índice de Masa Corporal (IMC))
- Analizar si existe relación entre el tipo de enfermedad de base y la tolerancia posterior al trasplante
- Averiguar hasta qué punto un mal estado funcional pre-trasplante influye en la tolerancia al esfuerzo posterior al trasplante
- Observar si una larga estancia en UCI influye en la tolerancia al esfuerzo post-trasplante

- Observar si existen diferencias según el tipo de trasplante en la tolerancia al ejercicio post trasplante
- Determinar si la debilidad muscular post trasplante afecta a la tolerancia al esfuerzo.
- Analizar si el grado de funcionalidad pulmonar pos-trasplante afecta a la tolerancia al esfuerzo.

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE DATOS

Para localizar la información científica sobre el tema de estudio anteriormente descrito, se realiza una busca bibliográfica en las principales bases de datos de ámbito sanitario. Esta búsqueda se realiza en marzo 2018.

Las diferentes búsquedas se realizaron en las bases de datos de artículos científicos Pubmed, Scopus y PEDro. Se emplearon como palabras clave los siguientes términos Mesh

#### Términos MESH en inglés:

- “Lung transplantation”: The transference of either one or both of the lungs from one human or animal to another.
- “Muscle strength”: The amount of force generated by MUSCLE CONTRACTION. Muscle strength can be measured during isometric, isotonic, or isokinetic contraction, either manually or using a device such as a MUSCLE STRENGTH DYNAMOMETER.
- “Sarcopenia”: Progressive decline in muscle mass due to aging which results in decreased functional capacity of muscles.
- “Exercise tolerance”: The exercise capacity of an individual as measured by endurance (maximal exercise duration and/or maximal attained work load) during an EXERCISE TEST.
- “Walk test”: A measure of endurance tests that show how far and fast an individual can walk without stopping within a certain period of time.

#### Términos MESH en español:

- “Trasplante de pulmón”: la transferencia de uno o ambos pulmones de un humano o animal a otro
- “Fuerza muscular”: la cantidad de fuerza generada mediante contracción muscular. La fuerza muscular puede ser medida durante una contracción isométrica, isotónica o isocinética, de forma manual o empleando un dispositivo como un dinamómetro de fuerza muscular.
- “Sarcopenia”: disminución de masa muscular progresiva debida a la edad que deriva en una reducida capacidad funcional de los músculos.

- “Tolerancia al ejercicio”: La capacidad de ejercicio de un individuo medida mediante la resistencia (duración máxima del ejercicio y/o máxima carga de trabajo lograda) durante un test de ejercicio.
  - “Test de paseo”: Medida de test de resistencia que muestran cuán lejos y rápido puede caminar un individuo sin pararse durante un periodo de tiempo determinado
- Búsqueda en Pubmed:

Se realizaron 4 búsquedas en Pubmed con diferentes ecuaciones de búsqueda. La *tabla 3* que se muestra a continuación recoge las ecuaciones correspondientes así como los filtros empleados y los resultados obtenidos.

De este total de 18 resultados, tras descartar aquellos duplicados y aquellos que no se relacionaban con la temática del proyecto, se obtuvieron 6 artículos.

**Tabla 3. Ecuaciones de búsqueda empleadas en Pubmed**

Ecuaciones de búsqueda	Filtros	Resultados
((sarcopenia[MeSH Terms]) AND sarcopenia[Title]) AND lung transplantation[MeSH Terms] AND lung transplantation[Title]	Fecha de publicación: 10 años  Especie: Humanos	1
((lung transplantation[MeSH Terms]) AND lung transplantation[MeSH Terms]) AND exercise tolerance[MeSH Terms] AND exercise tolerance[Title]	Lenguaje: Inglés y español	5
((muscle strength[MeSH Terms]) AND muscle strength) AND lung transplantation[MeSH Terms] AND lung transplantation[Title]		8
((lung transplantation[Title]) AND lung transplantation[MeSH Terms]) AND walk test[MeSH Terms]		4

- Búsqueda en Scopus:

Se realizó una búsqueda empleando la ecuación “lung transplantation” AND “exercise tolerance”. Debido a la gran cantidad de artículos encontrados en esta búsqueda redujimos la fecha de publicación a 5 años, el resto de filtros se aplicaron de la misma manera que en Pubmed obteniendo un total de 99 artículos de los cuales finalmente se seleccionaron 3 artículos relacionados con la temática.

- Búsqueda en PEDro

Se realizó una búsqueda simple empleando la ecuación “lung transplantation” obteniendo un total de 30 artículos de los cuales tras descartar aquellos duplicados y aquellos que no se relacionaban con la temática, se obtuvo 1 artículo

## **5.2 TIPO DE TRABAJO**

Estudio observacional longitudinal de cohorte prospectivo

## **5.3 ÁMBITO DE ESTUDIO**

El estudio se realizará con pacientes incluidos en el programa de trasplante de pulmón del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

## **5.4 PERIODO DE ESTUDIO**

Se estima una duración de 2 años y medio de estudio

## **5.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN**

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes incluidos en el programa de trasplante del CHUAC
- Mayores de 18 años
- Personas con marcha independiente
- Aquellos pacientes que hayan firmado el consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Sujetos con patología musculo- esquelética que altere o impida la marcha normal.
- Sujetos con patologías neurológicas que altere o impida la marcha normal.
- Saturación basal menor de 85% en el post trasplante
- Pacientes re-trasplantados
- Pacientes trasplantados de pulmón y corazón.

## **5.6 JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL**

El tamaño muestral de este estudio ha sido calculado aceptando un riesgo alfa de 0.05 y una potencia estadística de un 80% en un contraste unilateral, una muestra aleatoria de 52 individuos es suficiente, teniendo en cuenta un coeficiente de correlación de 0.35. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 5%. Los cálculos han sido obtenidos con el programa estadístico Epidat© versión 4.1 (Xunta de Galicia).

## **5.7 SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

Todos aquellos pacientes que reúnan los criterios de inclusión y no presenten criterios de exclusión serán reclutados consecutivamente una vez se incluyan en lista de espera de trasplante pulmonar y hayan aceptado y firmado el consentimiento informado.

## **5.8 ESTRATEGIA DE RECLUTACIÓN DE PACIENTES**

En primer lugar solicitaremos la autorización del Comité Autonómico de Ética e la Investigación de Galicia (CAEIG) (*anexo 1*).

Tras la aceptación del proyecto por parte del CAEIG contactaremos con la Dirección de investigación del CHUAC vía e-mail (*anexo 2*) adjuntando un documento con las características y finalidad del estudio, el permiso del CAEIG así como el compromiso del principal investigador (*anexo 3*). Una vez que la dirección de investigación del centro acepte la realización del proyecto nos pondremos en contacto con la supervisora de fisioterapia, la responsable de la unidad de fisioterapia respiratoria y el jefe de servicio de trasplante pulmonar del centro, con los cuales se concertará una cita para explicar detenidamente el contenido de la investigación.

Los sujetos que formarán parte del estudio serán todos aquellos incluidos en el programa de trasplante del CHUAC y que cumplan los criterios de selección. Una vez que los pacientes sean derivados para iniciar la rehabilitación respiratoria pre-trasplante, se les explicará las características, dinámica y la finalidad del estudio invitándoles a participar en la investigación, entregándoles también una hoja de información (*anexo 4*). A aquellos pacientes que acepten participar en el estudio se les entregará el consentimiento informado (*anexo 5*) y se les citará lo antes posible para comenzar las valoraciones funcionales pre-trasplante.

## 5.9 METODOLOGÍA DE LAS MEDICIONES

El procedimiento de realización de pruebas y mediciones se llevará a cabo antes y después del trasplante, en los dos casos el método de valoración será idéntico. Dado que el tiempo en lista de espera al trasplante pulmonar es incierto, con un rango de variabilidad de un mes hasta un año y medio, se re-testeará a los pacientes cada tres meses, si fuese necesario, para adaptarnos y ser sensibles a los posibles cambios en el estado funcional del paciente debido a la evolución natural de la enfermedad o las mejorías obtenidas con el programa de rehabilitación pre-trasplante.

El procedimiento de valoración tendrá lugar en un periodo de dos días, con el objetivo de que la ejecución de las pruebas no interfiera en el resultado de otras. Asimismo, la evaluación de las mediciones y realización de las pruebas se repartirá entre tres fisioterapeutas y una enfermera, tal y como se indica en la *tabla 4*.

**Tabla 4. Cronograma de las valoraciones**

<b>Primer día de valoración</b>	Enfermera	1. Gasometría
	Fisioterapeuta 1	1. Recogida de datos de la historia clínica 2. Medición del IMC 3. Medición de la disnea mediante escala mMRC
	Fisioterapeuta 2	1. Medición del 1 RM con dinamómetro 2. Prueba de sentadillas 30" 3. Prueba de sentadillas 60"
<b>Segundo día de valoración</b>	Fisioterapeuta 3	1. Espirometría 2. 6MMT

IMC= índice de masa corporal; mMRC= escala modificada Medical Research Council; 6MMT= Test de 6 minutos marcha

El día anterior a la primera valoración pre-trasplante se contactará con el paciente telefónicamente para recordarle la cita y se le proporcionarán una serie de pautas y recomendaciones para realizar las pruebas (*tabla 5*).

**Tabla 5. Pautas y recomendaciones a cumplir los días de las valoraciones**

<ul style="list-style-type: none"><li>• Evitar comidas copiosas 2-3 horas antes de la citación</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Abstenerse de bebidas estimulantes (alcohol, café, té, etc.) 6 horas antes</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• No llevar ropa ajustada que dificulte la respiración</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Llevar ropa y calzado cómodo</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• No llevar las uñas pintadas, ya que podría interferir en la medición de la pulsioximetría</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Recuerde tomar su tratamiento habitual</li></ul>

Tras el proceso quirúrgico se repetirá la valoración cuando cumpla los siguientes requisitos:

- El paciente debe estar clínica y hemodinámicamente estable
- Deben haberse retirado los drenajes endotorácicos
- El paciente debe estar en la planta de hospitalización, con aislamiento tipo B
- No puede cumplir ninguna de las contraindicaciones absolutas del 6MMT (*tabla 6*)
- No presentar ningún criterio de exclusión para el estudio

Una vez que el paciente reúna las condiciones necesarias se concretará con el los días para la realización de las pruebas El día anterior a la valoración se avisará al paciente en planta y se le recordarán las recomendaciones y pautas a seguir que se dieron anteriormente (*tabla 5*)(14).

**Tabla 6. Contraindicaciones para la realización del 6TMM**

<ul style="list-style-type: none"><li>• Angor inestable</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Infarto agudo de miocardio</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipertensión arterial no controlada, presión arterial sistólica &gt; 180 mmHg o diastólica &gt; 100 mmHg</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• FC en reposo &gt;120 lpm</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• FC en reposo &lt; 40 lpm acompañada de hipotensión arterial (TAS &lt; 110 mmHg)</li></ul>

mmHg= milímetros de mercurio; FC: frecuencia cardíaca; lpm: latidos por minuto; TAS: tensión arterial sistólica.

Toda la información necesaria se registrará ordenadamente en un cuaderno de datos individual a cada paciente (*anexo 6*)

## 5.8 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

- Variables extraídas de la historia clínica del paciente:
  - Variables biológicas:
    - Sexo
    - Edad
  - Enfermedad de base
  - Tipo de trasplante
  - Complicaciones mayores durante el periodo peri-quirúrgico.
  - Días de estancia en UCI,
  - Días con ventilación mecánica invasiva
  - Días desde el trasplante a la evaluación
  - Gasometría realizada el primer día de valoración tanto pre como post-trasplante
  - Saturación de O<sub>2</sub> en reposo medida con pulsioxímetro
- IMC: Se procederá a medir y pesar al paciente en una báscula con tallímetro “ADE M318300” y a aplicar la fórmula del IMC ( $\text{peso}/\text{altura}^2$ ) tanto en las valoraciones pre-trasplante como en las post-trasplante
- Disnea: A todos los participantes se les aplicará la escala modificada Medical Research Council (mMRC) (15)(*anexo 7*) en la valoración pre-trasplante como en la valoración post-trasplante.
- Saturación: Se medirá la saturación basal del sujeto con un pulsioxímetro marca “Nellcor OxiMax” en la primera visita de pre-trasplante y en la de post-trasplante.
- Gasometría: El primer día de valoración tanto pre como post-trasplante se solicitará al servicio de enfermería que previamente se le realice una gasometría.
- Valoración del estado funcional pre y post-trasplante
  - Fuerza muscular  
Para la valoración de la máxima fuerza isométrica se realizará una medición bilateral de la repetición máxima (1RM) mediante un dinamómetro de mano marca “Lafayette”(16). Se le solicitará al paciente que realice una máxima

contracción voluntaria en isométrico contra resistencia durante 4 segundos de bíceps y cuádriceps realizando 3 repeticiones con un descanso de medio minuto. Finalmente se escogerá la mejor de las 3. El valor que tendremos en cuenta será el pico de fuerza.

- **Bíceps braquial:** Acostado en una camilla en decúbito supino. Se sitúa el dinamómetro en la cara anterior de la muñeca permitiendo una flexión inicial de unos  $10^{\circ}$  (*anexo 8*). Se le pedirá la paciente que realice una contracción concéntrica máxima del bíceps braquial, el evaluador realizará una resistencia igual a la fuerza desarrollada por el evaluado.
  - **Cuádriceps:** En sedestación realizando extensión de rodilla de  $90^{\circ}$  y situando el dinamómetro en la cara anterior del tobillo (*anexo 9*). Se le pedirá al paciente que realice una contracción concéntrica máxima del cuádriceps. El evaluador realizará una resistencia igual a la fuerza desarrollada por el evaluado.
- Sentadilla 30" y 60"

Se solicitará al paciente que se levante y se siente en una silla, habiendo partido de una posición sentada, el máximo número de veces que le sea posible durante 30" (17). Antes de realizar la prueba se instruirá previamente al paciente explicándole la prueba e indicándole que para realizarlo de forma correcta, y solo mediante la fuerza de los miembros inferiores, no podrá tomar ningún apoyo con sus miembros superiores, teniéndolos cruzados a la altura del pecho durante toda la prueba (*anexo 10*). A su vez, el paciente será consciente del tiempo transcurrido en todo momento ya que se le mostrará el cronómetro durante la realización de la prueba. Como material solo necesitaremos una silla con una altura de 47 cm sin reposabrazos y un cronómetro.

Tras realizar la prueba de 30" y tras un descanso de 20 min se repetirá el mismo procedimiento pero esta vez durante un periodo de 60".

- Test de 6 minutos marcha:

El objetivo de la prueba es caminar la máxima distancia posible en terreno llano durante un periodo de 6 minutos siguiendo el protocolo de la SEPAR(14). Durante la prueba, el paciente podrá realizar las paradas que le sean necesarias pero deberá intentar reanudar la marcha en cuanto sea posible. La prueba tendrá lugar en un corredor de una longitud igual a 30 m delimitado por dos conos (*anexo 11*). Se incentivará al paciente cada minuto animándolo e informándolo del tiempo restante de la prueba. Durante el proceso las constantes de frecuencia cardíaca (FC) y saturación de O<sub>2</sub> estarán monitorizadas con un pulsioxímetro inalámbrico marca “pulse oximeter”. El fisioterapeuta anotará al comienzo y al finalizar la prueba, la saturación y FC en reposo con el paciente en sedestación, así como el grado de disnea (según la escala de disnea de Borg (*anexo 12*)) y la fatiga en piernas en una escala de 0 a 10. Durante la caminata el fisioterapeuta anotará también la saturación y la frecuencia cardíaca a cada minuto, así como el número de vueltas que da al circuito recogiendo todos estos datos en una plantilla como la que se muestra en el (*anexo 13*) la cual se adjuntará al cuaderno de recogida de datos. La prueba se detendrá en el caso de que aparezca dolor torácico, disnea intolerable, calambres musculares, diaforesis inexplicada, o una saturación por debajo del 85%. Se realizará la prueba 2 veces con un intervalo de descanso de 30 minutos entre las dos.

Una vez finalizada la prueba se comparará la distancia recorrida por el paciente con su predictiva según la ecuación de referencia de Enright la cual se indica en la *tabla 7*(14).

**Tabla 7. Ecuaciones de referencia del 6TMM según Enright**

<i>Hombres</i>	$(7.57 \times \text{talla}_{\text{cm}}) - (5.02 \times \text{edad}_{\text{años}}) - (1.8 \times \text{peso}_{\text{kg}} + 51.31) - 309 \text{ m}$
<i>Mujeres</i>	$(2.11 \times \text{talla}_{\text{cm}}) - (5.78 \times \text{edad}_{\text{años}}) - (2.29 \times \text{peso}_{\text{kg}} + 51.31) + 667 \text{ m}$

cm= centímetros; kg= kilogramos; m= metros

- Función pulmonar:

Se medirá mediante una espirometría forzada en el espirómetro (Datospir 120 Sibelmed) siguiendo el protocolo de la SEPAR(18), siempre y cuando no exista ninguna contraindicación (*tabla 8*) (18), y se tendrán en cuenta el Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo ( $VEF_1$ ), la capacidad vital forzada (CVF) y la relación entre ellas ( $VEF_1/CVF$ ).

Tras calibrar el espirómetro introduciremos los datos del paciente y le explicaremos el procedimiento. Se le indicará que tome una postura en la cual la espalda esté totalmente apoyada en el respaldo de la silla, los hombros relajados, pies bien apoyados en el suelo y las rodillas en flexión de 90°. El paciente tras colocarse las pinzas nasales realizará una maniobra inspiratoria máxima lenta y progresiva tras la cual colocará la boquilla en el interior de la boca y realizará una maniobra espiratoria máxima de forma rápida y forzada, hasta completar el vaciado de los pulmones. Se podrá repetir la maniobra las veces necesarias (máximo de 8 intentos) hasta conseguir 3 maniobras que sean técnicamente satisfactorias y dos de ellas reproducibles. El fisioterapeuta deberá guiar e incentivar al paciente durante todo el proceso de la espirometría.

**Tabla 8. Contraindicaciones para la realización de las espirometría**

<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Falta de comprensión o de colaboración en el entendimiento y la realización de la prueba</b></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Enfermedades que cursan con dolor torácico inestable (neumotórax, ángor, etc.)</b></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Hemoptisis reciente</b></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Aneurisma torácico o cerebral</b></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Infarto reciente (en el último mes)</b></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Desprendimiento de retina o cirugía de cataratas reciente</b></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Traqueostomía, ausencia de piezas dentales (precauciones especiales)</b></li></ul>

En la *tabla 9* se muestra un esquema de los valores tomados en cada variable para realizar el análisis estadístico.

**Tabla 9. Variables de estudio**

VARIABLE	VALOR
<b>Sexo</b>	Hombre Mujer
<b>Edad</b>	Años
<b>Enfermedad de base</b>	FPI EPOC FQ HTP EPID
<b>Tipo de trasplante</b>	Unipulmonar Bipulmonar
<b>Complicaciones</b>	Circulación extracorpórea Inestabilidad hemodinámica grave Necesidad de catecolaminas a alta dosis Fallo primario del injerto moderado-grave Sangrado Ventilación mecánica invasiva prologada (>5 días)
<b>Tiempo de estancia en UCI</b>	Días
<b>Tiempo ventilación mecánica invasiva</b>	Días
<b>Tiempo entre trasplante y valoración</b>	Días
<b>Gasometría (pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, pH)</b>	Milímetros de mercurio (mmHg)
<b>IMC</b>	Valor numérico (m/kg <sup>2</sup> )
<b>Disnea (mMRC)</b>	0-4
<b>Fuerza muscular</b>	kg
<b>Prueba de sentadillas de 30"</b>	Nº repeticiones
<b>Prueba de sentadillas de 60"</b>	Nº repeticiones
<b>6MMT</b>	Metros % predictivo
<b>Función pulmonar</b>	
<b>VEF1, CVF</b>	% predictivo
<b>VEF1/CVF</b>	%
<b>Saturación medida con pulsioxímetro</b>	%

FPI= fibrosis pulmonar idiopática; EPOC= enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FQ= fibrosis quística; HTP= hipertensión pulmonar; EPID=enfermedad pulmonar intersticial difusa; mmHg= milímetros de mercurio; m= metros; kg= kilogramos

## 5.10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Para el análisis estadístico de este estudio en primer lugar se llevará a cabo un análisis univariante de los principales datos clínicos y antropométricos. Las variables continuas se analizarán en términos de distribución con el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la normalidad de la muestra. Las variables cuantitativas se mostrarán en caso de que la distribución normal como la media y su medida de dispersión (desviación típica) en caso de que no presenten una distribución sea normal se mostrara mediante la mediana y el intervalo de confianza al 95%. Las variables cualitativas se presentaran como valores absolutos y porcentajes.

Dado que la variable resultado es cuantitativa se realizará la prueba t de Student o U de Mann-Whitney para muestras independientes, será utilizada para analizar la relación de las variables cualitativas con respecto a la variable principal del estudio (distancia caminada en el Test de 6 Minutos Marcha). Así mismo, el análisis de la cuantificación de la fuerza de la relación lineal entre la variable resultado principal con respecto a las variables numéricas recogidas será estudiado por medio del cálculo del coeficiente de correlación de Pearson o bien la correlación de Spearman si los datos son paramétricos.

Realizaremos un análisis multivariado de regresión múltiple para relacionar las variables de confusión que derivan de otras variables.

El análisis estadístico se realizará utilizando el paquete estadístico SPSS versión 21 para Windows© (IBM Corporation, Chicago IL, US) y un valor de  $p < 0.05$  será identificado como estadísticamente significativo en todos los análisis.

## 5.11 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

### Limitaciones

Como primera limitación a tener en cuenta podemos destacar es el empleo del 6TMM en vez de prueba de esfuerzo cardiopulmonar en cicloergómetro, siendo esta la prueba de referencia para la evaluación de la tolerancia al esfuerzo, ya que nos permite conocer el  $VO_2$ . Aunque existen fórmulas que correlacionan los resultados del

6MMT y el  $VO_2$  no gozan de la suficiente precisión, por lo tanto no podemos obtener una variable que sería de gran interés.

Otra limitación del estudio es la necesidad de un largo periodo de tiempo para reclutar a los pacientes ya que aumenta la probabilidad de pérdidas en la muestra. En relación con esto, es importante tener en cuenta que aproximadamente un 5% pacientes suelen sufrir complicaciones post-trasplante, impidiendo poder repetir la evaluación una vez trasplantados.

### Sesgos

- Sesgos de selección: son errores sistemáticos que se introducen durante la selección o el seguimiento de la población en estudio y que propician una conclusión equivocada sobre la hipótesis en evaluación(19).

Durante la realización del estudio podrían darse sesgos de selección por pérdidas de seguimiento, como sería el caso si alguno de los pacientes falleciese o sufriese complicaciones que impidan su participación en el estudio, aunque ya se ha intentado subsanar cuando se ha realizado el cálculo del tamaño muestral asumiéndose una pérdida de seguimiento de un 5% de la población a estudiar.

A su vez, al limitar el lugar de la muestra a un solo hospital, el número de pacientes es mucho menor que si se hubiese planteado un estudio multicéntrico incluyendo aquellos hospitales de referencia del programa de trasplante pulmonar en España. Además del número de pacientes, debe tenerse en cuenta que existen pequeñas diferencias en los criterios de inclusión y tiempos en lista de espera entre los distintos hospitales con programa de trasplante en España, todo ello podría influir en las variables recogidas de la población estudiada.

Por último el empleo de unos criterios de selección exigentes en este estudio puede reducir la muestra a una serie de sujetos, los cuales durante el proceso de trasplante no han sufrido grandes complicaciones.

- Sesgo de información: el sesgo de información se refiere a los errores que se introducen durante la medición de la exposición, de los eventos u otras covariables en la población de estudio, y que ocasionan una conclusión errónea respecto a la hipótesis que se investiga (19).

Una posible fuente de sesgo de medición recae sobre la variable que incluye el tiempo de estancia en UCI ya que depende del criterio del médico y del momento de la semana, debido a que en el CHUAC no es común que se dé el alta en UCI los viernes, de forma que, aunque su estado ya sea el adecuado para ser trasladados a planta, a veces deben esperar al lunes para que esto ocurra.

A su vez, los datos relacionados con la función pulmonar pueden verse sesgados por el uso de un espirómetro más sencillo que los empleados en pruebas diagnósticas. Por otra parte, el dolor torácico que llegan a experimentar los pacientes tras la intervención quirúrgica, puede también alterar los resultados de la espirometría.

De este mismo modo, a la hora de realizar las mediciones de las pruebas funcionales, y con el propósito de reducir los posibles sesgos de información, las instrucciones de elaboración de la prueba son descritas minuciosamente y siguiendo el manual de procedimiento de sociedades científicas reconocidas en el ámbito de la medicina respiratoria. Al mismo tiempo los procesos de medición de las pruebas son repartidos entre varios profesionales con el propósito de cegarlos. Por último, y refiriéndonos de forma más concreta al test del 1RM con dinamómetro, se eligió medir el 1RM del bíceps ya que el deltoides puede estar más influido por el dolor post-operatorio.

- Sesgo de confusión: Existe el sesgo de confusión cuando observamos una asociación no causal entre la exposición y el evento en estudio por la acción de una tercera variable no controlada (19).

Realizaremos un análisis multivariado de regresión múltiple para relacionar las variables de confusión que derivan de otras variables.

## 6. PLAN DE TRABAJO

Este estudio será llevado a cabo en el plazo de 30 meses desde el inicio de la revisión bibliográfica hasta la difusión de los resultados del siguiente modo:

- Junio 2018 – Julio 2018: Revisión bibliográfica y elaboración del proyecto.
- Agosto 2018 – Septiembre 2018: Fecha de autorización prevista del CEIG
- Octubre 2018 - Abril 2020: Periodo de reclutamiento de los pacientes
- Mayo 2020: Análisis estadístico del estudio
- Junio 2020 – Julio 2020: Preparación del manuscrito para su posterior difusión en revistas científicas y congresos
- Agosto 2020- Noviembre 2020: Divulgación de los resultados obtenidos con el estudio

A continuación se presenta un cronograma por colores de las distintas fases del estudio en la *tabla 10*.



## 7. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

### **APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA**

Este proyecto solicitará ser evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Galicia.

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Se proporcionará información veraz y comprensible a todos los participantes de este proyecto acerca de los objetivos del estudio y las pruebas a realizar así como las posibles complicaciones que pueden tener lugar durante las mismas. La información será facilitada tanto de forma verbal como por escrito, en la hoja de información al participante aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica, junto con el correspondiente consentimiento informado. Dicho consentimiento ha sido elaborado de acuerdo a lo establecido en el artículo 8 de la Ley 41/2002, del 14 de noviembre (20), básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, así como lo articulado por la Ley 3/2005, de 7 de mayo, de modificación de la Ley gallega 3/2001, de 28 de mayo (21), reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica del paciente.

### **PROTECCION DE DATOS DE CARÁCTER PERSONAL**

De acuerdo con lo establecido en el artículo 7 de la Ley 41/2002 (20), así como en el artículo 7.3 de la Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, se respetara la confidencialidad de los datos personales y de salud de los participantes

## 8. APLICABILIDAD DEL ESTUDIO

Es evidente al observar a aquellos pacientes trasplantados de pulmón, que su tolerancia al ejercicio es limitada. Hoy en día, aunque la literatura es escasa, múltiples investigaciones han estudiado este fenómeno, sin embargo, existen discrepancias y una falta de consenso sobre cuáles son todos los factores y hasta qué punto influye cada uno de ellos en esta limitación.

A su vez, dichos estudios provienen, en su mayoría, de países como Canadá y Bélgica. Extrapolar los resultados de estudios realizados en una población concreta al resto del mundo es complicado y podrían cometerse sesgos fácilmente, por lo tanto, la realización de un estudio que investigue la tolerancia al esfuerzo en trasplantados de pulmón dentro de España podría contribuir a una mejora en la atención a este colectivo de pacientes.

Existe un abanico de factores que podrían influir en esta limitación en la tolerancia al ejercicio que no han sido investigados en profundidad y que de demostrarse una relación, podrían resultar en una futura mejora dentro del abordaje clínico de los trasplantados de pulmón, a la vez que podrían abrirse las puertas a nuevas investigaciones. De este mismo modo, ser capaces de relacionar dichas variables con el 6TMM nos ayudaría a identificar pacientes propensos a una mayor debilidad de una forma más sencilla.

Por último, una mayor comprensión de las limitaciones que sufren los trasplantados de pulmón, derivaría en un beneficio hacia este colectivo, ya que el obtener herramientas que nos ayude a entender mejor su sintomatología nos ayudará a ofrecerles una mejor atención profesional.

## 9. PLAN DE DIFUSIÓN DE RESULTADOS

El fin último de la realización de este estudio es la difusión de los resultados obtenidos de forma que esta nueva información llegue a la comunidad por diferentes vías:

### Revistas

Se elegirán revistas, nacionales e internacionales, en las cuales publicar los resultados en función de su visibilidad y de su relación con el tema de estudio. Para determinar la visibilidad de las revistas emplearemos el factor de impacto.

El factor de impacto es un valor numérico que se asigna a una revista en función del número de citas recibidas en un tiempo determinado. Aunque este factor no tiene por qué ser indicativo de la calidad de la revista, es el método más usado para medir su visibilidad. Para medir este factor emplearemos el Journal Citation Report (JCR) el cual es una herramienta para evaluar de forma crítica las principales publicaciones del mundo, producida por el ISI (Institute for Scientific Information). Esta herramienta mide el impacto de una revista asignando un índice de impacto (Journal impact factor (JIF)) en función de las citas recibidas por los artículos publicados y recogidos en la Web of Science (WOS)

En definitiva, se seleccionarán revistas en relación a su índice de impacto y relación con el tema de la investigación, las cuales se muestran en la *tabla 11*.

**Tabla 11. Revisión de difusión**

Tipo	Revista	JIF ***
<b>Nacionales</b>	Archivos de Bronconeumología	2.979
	Fisioterapia	-
<b>Internacionales</b>	Lancet respiratory Medicine	19.287
	American Journal of respiratory and Critical Care Medicina	13.204
	European Respiratory Journal	10.569
	THORAX	8.272

JIF: Journal impact factor

\*\*\*Datos de 2016

### **Congresos y jornadas**

Con el fin de la difusión de los contenidos de la investigación también se asistirá a congresos y jornadas relacionados con el tema de investigación, escogiéndose los siguientes:

- Nacionales:
  - Congreso Nacional SEPAR
- Internacional:
  - International Joint Meeting on Thoracic Surgery
  - ERS international Congress

## 10. FINANCIACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Recursos necesarios:

**Tabla 12. Recursos y presupuesto final del estudio**

PRODUCTO	UNIDAD DE MEDIDA	UNIDADES	COSTE UNIDAD	COSTE TOTAL
<b>Infraestructura</b>				
Sala equipada para la realización de pruebas	-	-	0	0
<b>Recursos humanos</b>				
Investigador principal	-	-	0	0
Evaluadores	-	-	0	0
Becario	-	-	-	1500
<b>Bienes y servicios</b>				
<i>Material inventariable</i>				
Bascula con tallímetro	-	1	0	0
Dinamómetro Lafayette	-	1	0	0
Espirómetro	-	1	0	0
Cono de plástico	-	2	0	0
Pulsioxímetro "pulse oximeter"	-	1	0	0
Impresora	-	1	0	0
<i>Material fungible</i>				
Folios DIN A4	Paquete 500 unidades	2	3	6
Bolígrafos	Pack 10 unidades	1	2.50	2.50
Botellines de agua				
Pañuelos	Pack 70 unidades	15	1.50	22.5

<b>Contratación de servicios</b>				
<b>Paquete de análisis estadístico SPSS</b>	Mes	1	95.53	95.53
<b>Viajes y ayudas de coste</b>				
<b>Congreso Nacional SEPAR</b>	-	-	784.00	784.00
<b>ERS international Congress</b>	-	-	763.00	763.00
<b>International Joint Meeting on Thoracic Surgery</b>	-	-	500.00	500.00
<b>TOTAL</b>	<b>3673.53 €</b>			

### Fuentes de financiación:

El coste de este estudio plasmado en el presupuesto anterior podría ser costeado mediante diferentes fuentes de financiación, tanto autonómicas como nacionales.

- Autonómicas:
  - **Becas CSIC de introducción a la investigación da deputación provincial da Coruña:** Becas destinadas a personas con titulación universitaria con importe de 2500 €.
- Nacional:
  - **Ayudas a la investigación de Ignacio H. de Larramendi (Fundación Mapfre):** Proporciona apoyo económico para la realización de proyectos de investigación en distintas áreas, entre otras, promoción a la salud. El importe bruto máximo es de 48000 €.
  - **Ayudas de la acción estratégica de la salud (instituto de Salud Carlos III):** Propone un conjunto de actuaciones para fomentar la salud y el bienestar de la ciudadanía así como a desarrollar los aspectos preventivos, diagnósticos, curativos, rehabilitadores y paliativos de la enfermedad.
  - **Becas a proyectos de investigación de la SEPAR:** Se destinarán a un proyecto de investigación presentado por un socio de SEPAR sobre cualquier aspecto relevante (básico, clínico, epidemiológico, etc.) relacionado con la salud pulmonar y las enfermedades respiratorias/torácicas.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Parada MT, Sepúlveda C. TRASPLANTE PULMONAR: ESTADO ACTUAL. Rev Médica Clínica Las Condes. mayo de 2015;26(3):367-75.
2. Santillán-Doherty P, Jasso-Victoria R, Olmos-Zúñiga R, Sotres-Vega A, Argote-Greene LM, Escalante-Tattersfield T, et al. Trasplante de pulmón. Rev Investig Clínica. abril de 2005;57(2):350-7.
3. Borro JM. Actualización del trasplante pulmonar en España. Arch Bronconeumol. agosto de 2005;41(8):457-67.
4. ISHLT: The International Society for Heart & Lung Transplantation [Internet]. [citado 11 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>
5. Páginas - Memorias [Internet]. [citado 10 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>
6. Costanzo M, Kirklin JK, Campbell HR. Documento de consenso para la selección de los candidatos a trasplante de pulmón: 2014- Una actualización del consejo de trasplante de pulmón de la International Society for Heart and Lung Transplantation. 2015;20.
7. Laporta R, Lázaro MT, Varela de Ugarte A, Ussetti P. Seguimiento a largo plazo del paciente trasplantado pulmonar. Arch Bronconeumol. febrero de 2014;50(2):67-72.
8. Bartels MN, Armstrong HF, Gerardo RE, Layton AM, Emmert-Aronson BO, Sonett JR, et al. Evaluation of Pulmonary Function and Exercise Performance by Cardiopulmonary Exercise Testing Before and After Lung Transplantation. Chest. diciembre de 2011;140(6):1604-11.
9. Dudley KA, El-Chemaly S. Cardiopulmonary Exercise Testing in Lung Transplantation: A Review [Internet]. Pulmonary Medicine. 2012 [citado 4 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/pm/2012/237852/abs/>
10. Mathur S, Reid WD, Levy RD. Exercise limitation in recipients of lung transplants. Phys Ther [Internet]. 2004;84 [citado 18 de abril de 2018];84. Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-15563258>
11. Rozenberg D, Wickerson L, Singer LG, Mathur S. Sarcopenia in lung transplantation: A systematic review. J Heart Lung Transplant. 1 de diciembre de 2014;33(12):1203-12.

12. Rabinovich RA, Vilaró J, Roca J. Evaluación de la tolerancia al ejercicio en pacientes con EPOC. Prueba de marcha de 6 minutos. Arch Bronconeumol. 1 de enero de 2004;40(2):80-5.
13. van Adrichem EJ, Reinsma GD, van den Berg S, van der Bij W, Erasmus ME, Krijnen WP, et al. Predicting 6-Minute Walking Distance in Recipients of Lung Transplantation: Longitudinal Study of 108 Patients. Phys Ther. 1 de mayo de 2015;95(5):720-9.
14. Vilaró J. Prueba de marcha de 6 minutos. En: Manual SEPAR de procedimientos [Internet]. Barcelona: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; 2004. Disponible en: <http://issuu.com/separ/docs/procedimientos4?e=3049452/2568662>
15. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1 de julio de 1999;54(7):581.
16. Le-Ngoc L, Janssen J. Validity and Reliability of a Hand-Held Dynamometer for Dynamic Muscle Strength Assessment. En 2012. p. 53-66.
17. Zanini A, Aiello M, Cherubino F, Zampogna E, Azzola A, Chetta A, et al. The one repetition maximum test and the sit-to-stand test in the assessment of a specific pulmonary rehabilitation program on peripheral muscle strength in COPD patients [Internet]. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2015 [citado 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.dovepress.com/the-one-repetition-maximum-test-and-the-sit-to-stand-test-in-the-asses-peer-reviewed-fulltext-article-COPD>
18. Casan P BF, Barberá JA GJ. Espirometría. En: Manual SEPAR de procedimientos: procedimientos de evaluación de la función pulmonar I [Internet]. Barcelona: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; 2002. Disponible en: <https://issuu.com/separ/docs/procedimientos3/1>
19. Hernández-Avila M, Garrido F, Salazar-Martínez E. Sesgos en estudios epidemiológicos. Salud Pública México [Internet]. septiembre de 2000 [citado 9 de junio de 2018];42(5). Disponible en: [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342000000500010&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342000000500010&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
20. Ley reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes. Ley 3/2001 de 20 de mayo. Boletín del estado, nº 111 jun 8, 2001.

21. Ley 3/2001, de 28 de mayo, reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes. :9.

## 12. ANEXOS

### ANEXO 1. SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN AL CAEIG



XUNTA DE GALICIA  
CONSELLERÍA DE SANIDADE  
Secretaría Xeral Técnica

Secretaría Técnica  
Comité Autonómico de Ética de la investigación de Galicia  
Consellería de Sanidade  
Edificio Administrativo San Lázaro  
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA  
Teléfono: 881 546425



#### CARTA DE PRESENTACIÓN DA DOCUMENTACIÓN Á REDE DE COMITÉS DE ÉTICA DA INVESTIGACIÓN DE GALICIA

D/D<sup>a</sup>:  
Rebeca Vázquez González

con teléfono: \*\*\*\*\*

e correo electrónico: \*\*\*\*\*@udc.es

SOLICITA a avaliación de:

- Protocolo novo de investigación  
 Resposta ás aclaracións solicitadas polo Comité  
 Modificación ou Ampliación a outros centros dun estudio xa aprobado polo Comité

DO ESTUDO:

Título:  
Predictores de la tolerancia al esfuerzo en pacientes trasplantados de pulmón

Promotor: \_\_\_\_\_

MARCAR se o promotor é sin ánimo comercial e confirma que cumpre os requisitos para a exención de taxas da Comunidade Autónoma de Galicia (mais información na web dos comités)

Tipo de estudio:

- Ensaio clínico con medicamentos  
 Investigación clínica con produto sanitarios  
 Estudio Posautorización con medicamento de seguimiento Prospectivo (EPA-SP)  
 Outros estudos non catalogados nas categorías anteriores.

Investigadores e centros en Galicia:

Investigador: Rebeca Vázquez González

Centro: Complejo hospitalario universitario de A Coruña

E xunto envío a documentación en base aos requisitos que figuran na web da Rede Galega de CEIs, e me comprometo a ter dispoñibles para os participantes os documentos de consentimento aprobados en galego y castelán.

A 10/06/2018

Firmado:

Red de Comités de Ética de la Investigación  
Secretaría Xeral. Consellería de Sanidade

## **ANEXO 2. CARTA A LOS DIRECTORES DE INVESTIGACIÓN DEL CHUAC**

Estimado director de investigación:

Mi nombre es Rebeca Vázquez González fisioterapeuta graduada en la universidad de A Coruña.

Le escribo esta carta para solicitar que me dé su autorización para llevar a cabo un proyecto de investigación en las instalaciones del Complejo Hospitalario universitario de A Coruña cuyo tema sería la tolerancia al esfuerzo en trasplantados de pulmón.

El objetivo principal de dicho estudio sería: Analizar si existen nuevos predictores de la tolerancia al esfuerzo en trasplantados de pulmón y valorar los ya conocidos dentro de la población española y, al mismo tiempo, estudiar si guardan una relación significativa con los resultados obtenidos en el test de seis minutos marcha.

Para recoger esta información precisaríamos acceder a las historias clínicas de los pacientes y realizar una serie de pruebas funcionales pre y post-trasplante.

Le adjunto el documento de aceptación por parte del CAEIG para la realización de este estudio así como el diseño del mismo y el compromiso del investigador principal.

Espero su respuesta. Un cordial saludo

### **ANEXO 3. COMPROMISO DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL**

#### **COMPROMISO DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL**

D. Rebeca Vázquez González

Servicio/Unidad:

Centro:

Hace constar:

- ✓ Que conoce el protocolo del estudio

Título:

Código do promotor:

Versión:

Promotor:

- ✓ Que dicho estudio respeta las normas éticas aplicables a este tipo de estudios de investigación
- ✓ Que participará como investigador colaborador en el mismo
- ✓ Que cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el estudio, sin que esto interfiera con la realización de otros estudios ni con otras tareas profesionales asignadas
- ✓ Que se compromete a cumplir el protocolo presentado por el promotor y aprobado por el comité en todos sus puntos, así como las sucesivas modificaciones autorizadas por este último
- ✓ Que respetará las normas éticas y legales aplicables, en particular la Declaración de Helsinki y el Convenio de Oviedo y seguirá las Normas de Buena Práctica en investigación en seres humanos en su realización
- ✓ Que notificará, en colaboración con el promotor, al comité que aprobó el estudio datos sobre el estado del mismo con una periodicidad mínima anual hasta su finalización
- ✓ Que los investigadores colaboradores necesarios son idóneos.

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Fdo.

## **ANEXO 4. HOJA DE INFORMACIÓN A LOS PACIENTES**

### **HOJA INFORMATIVA**

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** Predictores de la tolerancia al esfuerzo en pacientes trasplantados de pulmón.

**INVESTIGADOR:** REBECA VÁZQUEZ GONZÁLEZ

**CENTRO:** Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Galicia.

Si decide que quiere participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador, **leer antes este documento** y hacer todas las preguntas que precise para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea puede llevar el documento, consultarlo con otras personas, y tomar tiempo en decidir si participa o no.

#### **¿Cuál es el propósito de este estudio?**

El objetivo principal de este estudio es recopilar información sobre los factores que influyen a que los pacientes trasplantados de pulmón manifiesten una baja tolerancia al ejercicio.

#### **¿Por qué se le ofrece participar?**

Usted ha sido incluido en el programa de trasplantes de este centro y es mayor de edad.

#### **¿En qué consiste mi participación?**

Se le realizarán una serie de mediciones y diferentes pruebas que valoraran su fuerza y su tolerancia al esfuerzo antes de ser trasplantado las cuales se repetirán, siguiendo la misma metodología, una vez que se haya recuperado de la intervención quirúrgica y los responsables del estudio consideren que ya está capacitado para volver a realizarlas.

A su vez se revisará la historia clínica del participante para conocer datos como su diagnóstico, edad, sexo y aspectos relacionados con el curso clínico del trasplante.

El investigador puede decidir finalizar el estudio antes de lo previsto o interrumpir su participación por aparición de nueva información relevante, por motivos de seguridad, o por incumplimiento de los procedimientos del estudio.

#### **¿Qué molestias o inconvenientes tiene la participación en este estudio?**

El principal inconveniente que tiene para usted al participar en esta investigación tal como se explica en el punto anterior, radica en el tiempo adicional que debe de disponer para completar las distintas valoraciones. No obstante, en la medida de lo posible, estas se

realizaran o se haran coincidir con las visitas programadas al hospital con motivo del seguimiento medico que corresponde su trasplante pulmonar para minimizar las molestias ocasionadas.

En muy raras ocasiones la realizacion de estas pruebas puede derivar en trastornos transitorios relacionados con el ejercicio fisico de media intensidad, como puede ser: alteraciones de la tensión arterial, aumento de la frecuencia cardíaca, desaturacion moderada de osígeno, fatiga muscular intensa,etc. Estas alteraciones adoptan un carácter transitorio y seran monitorizadas en todo momento por el personal encargado de la supervisión de las pruebas.

**¿Obtendré algun beneficio por participar?**

No se espera que usted obtenga beneficio directo por participar en el estudio. La investigacion pretende descubrir aspectos desconocidos o poco claras en relacion a la limitacion en la tolerancia al esfuerzo que sufren los trasplantados de pulmón. Esta información podrá ser útil en un futuro para otras personas.

**¿Recibiré la informacion que se obtenga del estudio?**

Si Ud. lo desea, se le falicitará un resumen de los resultados del estudio

**¿Se publicarán los resultados del estudio?**

Los resultados de este estudio será remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitira ningún dato que pueda llevar a la identificación de los participantes.

**¿Existen intereses económicos en este estudio?**

El investigador no recibirá retribucion especifica por la realizacion del estudio

Ud. no será retribuído por participar. Es posible que de los resultados del estudio se deriven productos comerciales o patentes. En este caso, Ud. no participará de los beneficios económicos originados.

**¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos?**

El tratamiento, comunicaci3n y cesi3n de sus datos se har3 conforme a los dispuesto por la Ley Org3nica 15/1999, de 13 de septiembre, de proteccion de datos de car3cter personal. En todo momento, Ud. podr3 acceder a sus datos, oponerse, corregirlos o cancelarlos, solicitando ante el investigador.

Solamente el equipo investigador, y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad tendr3n acceso a todos los datos recogidos por el estudio. Se prodr3 transmitir a terceros informacion que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna informaci3n sea transmitida a otros pa3ses, se realizar3 con un nivel de protecci3n de los datos equivalente, como m3nimo, al exigido por la normativa de nuestro pa3s.

Sus datos ser3n recogidos y conservados hasta terminar el estudio de modo: Codificados, que quiere decir que poseen un c3digo con el que el equipo investigador podr3 conocer a quien pertenece.

El responsabe de la custodia de los datos es Rebeca V3zquez Gonz3lez. Al terminar el estudio los datos ser3n anonimizados.

La participación en este estudio es estrictamente voluntaria y usted puede retirarse en cualquier momento sin tener que dar explicaciones ni sufrir ninguna penalización por ello. Al finalizar el estudio, el equipo se compromete a explicar los resultados a todos los participantes que estén interesados en conocerlos, y así lo indiquen.

Este proyecto, está dirigido por Rebeca Vázquez González. Si tiene alguna duda sobre este estudio usted puede contactar con ella en el teléfono \*\*\*\*\* o en el correo electrónico [\\*\\*\\*\\*@udc.es](mailto:****@udc.es)

**MUCHAS GRACIAS POR SU COLABORACIÓN**

## ANEXO 5. CONSENTIMIENTO INFORMADO

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

D./Dña. ...., mayor de edad, de ..... años de edad, manifiesto que he sido informado/a sobre el estudio “Predictores de la tolerancia al esfuerzo en pacientes trasplantados de pulmón”, dirigido por la investigadora **Rebeca Vázquez González**.

1. **He recibido suficiente información sobre el estudio.**
2. **He podido hacer todas las preguntas que he creído conveniente sobre el estudio y se me han respondido satisfactoriamente.**
3. **Comprendo que mi participación es voluntaria.**
4. **Comprendo que puedo retirarme del estudio y revocar este consentimiento:**
  - a. **Cuando quiera**
  - b. **Sin tener que dar explicaciones y sin que tenga ninguna consecuencia de ningún tipo.**

He sido también informado/a de que mis datos personales serán protegidos y sometidos a las garantías dispuestas en la ley 15/1999 de 13 de diciembre y que mis datos nunca serán transmitidos a terceras personas o instituciones. Tomando ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO a participar en este estudio, para cubrir los objetivos especificados.

Firma del participante:

Firma del investigador:

Nombre y fecha:

Nombre y fecha:

---

A los efectos de lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (en adelante LOPD), y el Real Decreto 994/1999, de 11 de junio, de Reglamento de Medidas de Seguridad de los Ficheros Automatizados que contengan Datos de Carácter Personal, el interviniente queda informado y expresamente consiente la incorporación de sus datos a los ficheros de carácter personal de los que sea responsable la Facultad de Psicología de la Universidad Complutense de Madrid.

La Universidad Complutense de Madrid garantiza que todos los datos personales y/o de sus familiares representados facilitados por el titular serán tratados con la mayor confidencialidad y en la forma y con las limitaciones previstas en la LOPD y demás normativa aplicable.

El presente consentimiento se otorga sin perjuicio de todos los derechos que le asisten en virtud de la normativa antes citada y especialmente de la posibilidad de ejercer gratuitamente los derechos de acceso a la información que nos haya facilitado y de la rectificación, cancelación y oposición en cualquier momento que lo desee. Para ello debe dirigirse por escrito a D.ª Rebeca Vázquez González ( [\\*\\*\\*\\*\\*@udc.es](mailto:*****@udc.es)).

## ANEXO 6. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Predictores de la tolerancia al  
esfuerzo en pacientes  
trasplantados de pulmón

CUADERNO  
DE  
RECOGIDA  
DE DATOS

DATOS PERSONALES Y  
EXPLORACIÓN FÍSICA

INICIALES DEL SUJETO: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

NHC: \_\_\_\_\_

# VALORACIÓN PRE- TRASPLANTE

## DATOS PERSONALES

FISIOTERAPEUTA: \_\_\_\_\_

Nombre	
Apellidos	
Sexo	
Edad	
Nacionalidad	
Dirección:	
Teléfono de contacto	
Patología de base	

<b>IMC</b>		<b>GRADO DE DISNEA (Mmrc)</b>	
<b>GASOMETRÍA</b>			
PaCO <sub>2</sub>	PaO <sub>2</sub>	pH	

OBSERVACIONES:

## PRUEBAS FUNCIONALES

### PRIMERA VISITA:

FISIOTERAPEUTA: \_\_\_\_\_

<b>MEDICION DEL 1RM</b>	
BÍCEPS:	CUÁCRICEPS:
<b>PRUEBA DE SENTADILLAS</b>	
30 segundos	60 segundos:

### SEGUNDA VISITA:

FISIOTERAPEUTA: \_\_\_\_\_

<b>ESPIROMETRÍA</b>		
VEF1	CVF	VEF1/CVF
<b>PRUEBA DE 6 MINUTOS MARCHA</b>		
DISTANCIA RECORRIDA (m)	% PREDICTIVO	

# VALORACIÓN POST- TRASPLANTE

## DATOS PERSONALES

FISIOTERAPEUTA: \_\_\_\_\_

Nombre	
Apellidos	
Sexo	
Edad	
Tipo de trasplante	
Complicaciones	
Tiempo de estancia en UCI	
Tiempo con ventilación mecánica	
Tiempo entre trasplante y valoración	

IMC		GRADO DE DISNEA (Mmrc)	
GASOMETRÍA			
PaCO2	PaO2	pH	

## PRUEBAS FUNCIONALES

### PRIMERA VISITA:

FISIOTERAPEUTA: \_\_\_\_\_

<b>MEDICION DEL 1RM</b>	
BÍCEPS:	CUÁCRICEPS:
<b>PRUEBA DE SENTADILLAS</b>	
30 segundos	60 segundos:

### SEGUNDA VISITA:

FISIOTERAPEUTA: \_\_\_\_\_

<b>ESPIROMETRÍA</b>		
VEF1	CVF	VEF1/CVF
<b>PRUEBA DE 6 MINUTOS MARCHA</b>		
DISTANCIA RECORRIDA (m)	% PREDICTIVO	

## ANEXO 7. ESCAÑA MODIFICADA MEDICAL RESEARCH COUNCIL

Escala de disnea modificada del MRC (mMRC)

Grado	Actividad
0	Ausencia de disnea al realizar ejercicio intenso
1	Disnea al andar de prisa en llano, o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada
2	La disnea le produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar a descansar al andar en llano a su propio paso
3	La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 m o pocos minutos después de andar en llano
4	La disnea le impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse

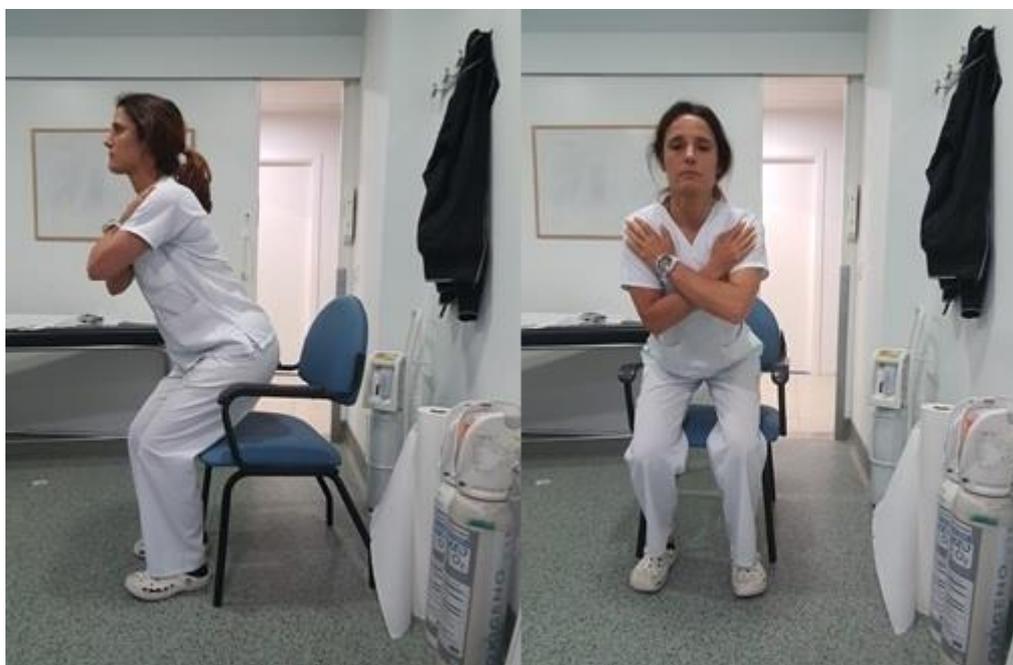
## ANEXO 8. MEDICIÓN DEL 1RM EN BÍCEPS



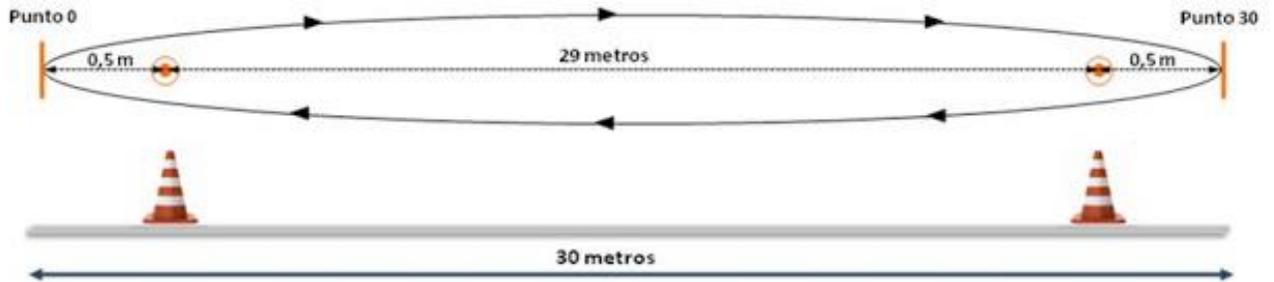
## ANEXO 9. MEDICIÓN DEL 1RM EN CUÁDRICEPS



## ANEXO 10. REALIZACIÓN DE LA PRUEBA DE LAS SENTADILLAS.



## ANEXO 11. CIRCUÍTO DEL 6MMT



## ANEXO 12 ESCALA DE BORG

	Escala de Borg	
0	Reposo	
1	Muy muy Suave	
2	Muy Suave	
3	Suave	
4	Algo Duro	
5	Duro	
6	Más Duro	
7	Muy Duro	
8	Muy muy Duro	
9	Máximo	
10	Extremadamente Máximo	

**ANEXO 13. PLANTILLA PARA LA REALIZACIÓN DEL 6MMT**

**Prueba de 6 minutos marcha**

Nombre:

NHC:

Fecha							
REPOSO Sat FC Borg MMII Disnea							
1min. Sat/FC							
2min							
3min							
4min							
5min							
6min Sat FC Borg MMII Disnea							
Sat. media							
Desat. max							
Metros							
Nº paradas							
Valor teórico							