IMPACTO DE UN PROGRAMA DE REHABILITACIÓN CARDIOPULMONAR EN 2 PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR A 2640 M.

Dr. Marco Andrés Alvarez Saavedra

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

FACULTAD DE MEDICINA

POSTGRADO DE MEDICINA DEL DEPORTE

BOGOTÁ, 2017

IMPACTO DE UN PROGRAMA DE REHABILITACIÓN CARDIOPULMONAR EN 2 PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR A 2640 M.

Investigador Principal: Marco Andrés Álvarez Saavedra

Asesores Científicos: Dr. Juan Manuel Sarmiento

Dr. Rubén Dueñas

Diana Camargo

Asesor Estadístico: Dr. Oscar Ortiz

Asesor Metodológico: Dr. Alberto Lineros Montañez

Centro de Prevención Cardiovascular
Fundación Clínica Shaio

Tesis de grado presentada como requisito parcial para optar al título de especialista en Medicina Del Deporte

POSTGRADO DE MEDICINA DEL DEPORTE

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

Página de Aprobación

Nota de Salvedad de Responsabilidad Institucional

"La Universidad El Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y justicia"

Agradecimientos

El autor expresa sus agradecimientos:

A la universidad y al grupo de profesores del post-grado de Medicina del Deporte por haberme brindado la oportunidad de pertenecer a esta especialización.

Al Dr. Juan Manuel Sarmiento, quien fue un importante guía y maestro en la realización de este trabajo desde un inicio, de igual forma a los Dres. Rubén Dueñas, Oscar Ortiz, Alberto Lineros y fisioterapeuta Diana Camargo, por su gentil colaboración en el desarrollo del estudio.

Gracias a mi madre Ilva Inés, mi padre Marco Tulio, por su motivación, apoyo y comprensión en mis estudios.

A mi novia Karen Roció y nuestra mascota Maiky por siempre estar en los momentos que más los he necesitado.

A grandes científicos fisiólogos del ejercicio, quienes son mi inspiración con sus trayectorias y vidas.

A la Fundación Clínica Shaio y su Comité de Ética Médica, al grupo del Centro de Prevención Cardiovascular de la Fundación Clínica Shaio por el apoyo brindado para completar este trabajo y sobre todo a mis pacientes que participaron en este estudio de una forma desinteresada, siempre con una excelente disposición.

Dedicatoria

A Dios, a mis padres, a mis hermanos, a mi novia y amigos que siempre tuvieron las palabras adecuadas para continuar con este sueño y poder seguir adelante.

GUIA DE CONTENIDO

1. Introducción……...…….. 17

2. Marco Teórico…….……...……...19

2.1 Ejercicio y rehabilitación cardiopulmonar…….……..24

3. Problema de Investigación……...32

4. Pregunta de Investigación…….33

5. Justificación……...34

6. Objetivos……...……35

6.1 Objetivo General…..……..……...……..35

6.2 Objetivos Específicos……..…….35

7. Propósito…….…….……...……..36

8. Aspectos Metodológicos…….…..…….……...……37

8.1 Tipo y diseño general del estudio…….…….…….37

8.2 Población de referencia y muestra…….…….. 37

8.2.1 Criterios de Inclusión…….…….37

8.2.2 Criterios de Exclusión……..…….. 37

8.3 Procedimientos y técnica……...…….38

8.3.1 Visita 1……...…….39

8.3.2 Visita 2……...…….40

8.3.2.1 Metodología de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar…….……..40

8.3.3 Visita 3……..……..41

8.3 4 Protocolo de Ejercicio……...……..41

7.4 Matriz de variables……...……. 44

8. Aspectos Estadísticos……..……49

9. Aspectos Éticos…….……..……...…….50

10. Resultados……...……51

11. Discusión……...…….……65

11.1 Calidad de Vida…….……...….66

11.2 Entrenamiento de Fuerza……... …...……68

11.3 Tolerancia al Ejercicio……..……...….70

11.4 Frecuencia cardiaca de reposo …….…….……..……71

11.5 Composición Corporal……..……...….72

11.6 Capacidad Funcional……...……..……75

11.7 NTproBNP…….……..……79

11.8 Función Ventricular…..……...….80

11.9 Eventos Adversos y Seguridad……...…….……..……..…….81

12. Limitaciones…….…….. 83

13. Conclusiones…….……..84

14. Bibliografía……...…….……...……..85

15. Anexos……93

15.1 Anexo 1. Carta de aprobación del comité de ética médica de la FCS…….……93

15.2 Anexo 2. Consentimiento Informado……...……..…..94

15.3 Anexo 3. Formato Registro de Datos……...……..100

15.4 Anexo 4. Formato Registro de sesiones de ejercicio…….....…101

15.5 Anexo 5. Sesiones Ejercicio Supervisado Paciente 1…….…....101

15.6 Anexo 6. Sesiones de Fuerza. Paciente 1……....…...102

15.7 Anexo 7. Sesiones de Ejercicio Ambulatorio. Paciente 1……...……...……102

15.8 Anexo 8. Sesiones de Ejercicio Supervisado Paciente 2……103

15.9 Anexo 9. Sesiones de Fuerza. Paciente 2……..……..104

15.10 Anexo10 Sesiones Ejercicio Aeróbico Ambulatorio. Paciente 2……..….....104

15.11 Anexo 11. Charlas de educación……...……...….105

15.12 Anexo 12. Encuesta calidad de vida SF-36…….…..……106

Lista de tablas y gráficas

Tabla 1. Matriz de Variables con definición conceptual y operacional……43

Tabla 2 Datos generales de la población…….……..50

Tabla 3 Medición de las variables composición corporal, NT proBNP, fuerza, caminata de 6 minutos, prueba de aptitud, PECP y RM cardiaca antes y después de protocolo de ejercicio…….……..58

Tabla 4 Tamaño del efecto del tratamiento en las variables de capacidad funcional, función ventricular, fuerza y calidad de vida……..60

Figura 1 Fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar…..…….20

Figura 2 Clase de recomendación y niveles de evidencia SEC……21

Figura 3 Algoritmo de tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar……...23

Figura 4 Variables primarias de pronóstico en la HAP…….……...28

Figura 5 Comparación individual del promedio de Mets alcanzados cada tres semanas por la población en ejercicio supervisado……..……..54

Figura 6 Comparación individual de la distancia máxima al inicio y al final del protocolo de ejercicio por las pacientes…….……..55

Figura 7 Comparación individual del promedio de la FC máx de cada 3 semanas por la población, en ejercicio supervisado…….…55

Figura 8 Comparación individual del promedio de cada 3 semanas de la FC de reposo en la población antes de iniciar el ejercicio supervisado…….....…56

Figura 9 Comparación individual del promedio de la PAS pico y PAD pico alcanzadas cada tres semanas en la población durante el ejercicio supervisado…….57

Figura 10 Comparación del promedio FC pico y distancia de la caminata de 6 minutos antes y después del protocolo de ejercicio supervisado……..61

Figura 11 y 12 Comparación individual del score basal y final sobre los subdominios de la encuesta calidad de vida SF-36 en las pacientes…….……63

Figura 13 y 14 Comparación individual del score basal y final del componente físico y mental de la encuesta calidad de vida SF-36 en las pacientes…...……...…64

LISTA DE ABREVIATURAS

AACVPR	American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation.
ACCP	American College of Chest Physicians.
AHA	American Heart Asociación
ATP	Adenosin trifosfato
BCC	Bloqueadores de canales de calcio
CACR	Canadian Association of Cardiac Rehabilitation
CO_2	Dióxido de Carbono
cm	Centímetros
d	Día
DLCO	Difusión de monóxido de carbono
EACPR	European Associatión for Cardiovascular Preventión and Rehabilitatión
EEUU	Estados Unidos
EKG	Electrocardiograma
EOV	Ventilación oscilatoria en ejercicio
ERA	Antagonistas de los receptores de endotelina
FC	Frecuencia cardiaca
FCS	Fundación Clínica Shaio
FEV_1/FVC	Volumen espiratorio forzado en el 1 segundo/ Capacidad vital funcional
FEVDi	Fracción de eyección del ventrículo derecho indexado
FEVI	Fracción de eyección ventrículo izquierdo
GC	Gasto cardiaco
HAP	Hipertensión arterial pulmonar
HAPH	Hipertensión arterial pulmonar hereditaria
HAPI	Hipertensión arterial pulmonar idiopática
HP	Hipertensión pulmonar

HTPTEC	Hipertensión pulmonar tromboembolica crónica
HIV	Virus inmunodeficiencia humana
HUA	Hemorragia uterina anormal
h	Horas
i	Indexado
IMC	Índice de masa corporal
INR	International Normalized Ratio
Kg	Kilogramos
Km	Kilómetros
kPa	Kilo pascales
Lbs	Libras
Lt	Litros
lpm	Latidos por minuto
m	Metros
máx.	Máxima
mcg	Microgramos
ml	Milímetros
mmHg	Milímetros de mercurio
msm	Metros sobre mar
min	Minutos
N	Newton
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey (U.S.A)
NO	Óxido Nítrico
NT-ProBNP	Péptido natriuretico cerebral
NYHA	New York Heart Association. Clase Funcional.
O_2	Oxigeno
PAS	Presión arterial sistólica

PAD	Presión arterial diastólica
PAPm	Presión arterial pulmonar media
PECP	Prueba de esfuerzo cardiopulmonar
$P_{ET}CO_2$	Presión espirada de dióxido de carbono
Ppcw	Presión pulmonar en cuña
Pg	Picogramos
PSE	Percepción subjetiva del esfuerzo
PSP	Presión sistólica pulmonar
REVEAL	Registry to Evaluate Early and Long-term pulmonary arterial hypertension Disease management.
Rep	Repetición
RM	Resonancia Magnética
RVP	Resistencia vascular pulmonar.
SAHOS	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
SaO_2	Saturación arterial de oxígeno
SEC	Europea Society of Cardiology
Seg	Segundos
SNA	Sistema Nervioso Autónomo
Uw	Unidades Wood
VD	Ventrículo derecho
VD/VT	Volúmenes espacio muerto/ volumen corriente
VE	Ventilación minuto
VFDVDi	Volumen de fin de diástole del ventrículo derecho indexado
VFDVIi	Volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo indexado
VFSVDi	Volumen de fin de sístole del ventrículo derecho indexado
VFSVIi	Volumen de fin de sístole del ventrículo izquierdo indexado
VI	Ventrículo izquierdo

V/Q	Ventilación/Perfusión
VO_2	Consumo de oxigeno
VE/VCO_2	Equivalente ventilatorio de gas carbónico.
VT	Umbral Ventilatorio
RER	Cociente respiratorio
W	Trabajo

El ejercicio supervisado se ha establecido como línea de tratamiento en la rehabilitación de pacientes con hipertensión arterial pulmonar al mejorar los niveles de actividad física, capacidad funcional y calidad de vida, sin embargo existen pocos estudios en Latinoamérica o a una altura mayor a 2640 msm que demuestren estos beneficios. *Objetivo:* El objetivo de este estudio es establecer el impacto de un programa de ejercicio supervisado en pacientes con HAP y determinando su seguridad y eficacia, en un centro clínico de referencia a 2640 msm. *Métodos:* En dos pacientes con HAP de origen congénito de 32 y 54 años, con PAPm: 115 y 43 mmHg, CF: NYHA II y I, se realizó un protocolo de ejercicio supervisado de 12 semanas, 3 sesiones/ semana con duración de 45 min, intensidad por umbral ventilatorio (VT1), sin alteración de la medicación durante el protocolo de ejercicio. Los parámetros composición corporal, capacidad funcional, función ventricular y calidad de vida se evaluaron antes y después del ejercicio con impedanciometria, PECP, caminata de 6 minutos, RM cardiaca y encuesta calidad de vida SF-36. El tamaño del efecto del tratamiento se determinó con Cohen´s d. *Resultados:* Tamaño de efecto "Grande" para las variables fuerza, prueba de aptitud muscular NT proBNP, fc pico en caminata 6 min, componentes físico, mental y 7 de 8 subdominios de la encuesta de calidad de vida SF-36. Tamaño de efecto "Mediano" en las variables VE/VCO_2, pico de W, GC derecho, duración PECP. Mejoraron el promedio de mets cada tres semanas; últimas 3 semanas respecto a las primeras 3 semanas (pct uno: delta 1.31mets, pct dos: delta 2.16 mets). También se observó en la paciente uno al realizar el promedio de la FC de cada tres semanas descenso en la FC de reposo comparada con el inicio, delta de 16.4 lpm. Luego de completar 12 semanas de ejercicio supervisado y 36 sesiones, no hubo deterioro en su clase funcional, no se presentaron eventos adversos en ninguna de las dos pacientes que limitaran su ejercicio o su continuidad en el estudio. *Conclusiones* Un programa de ejercicio supervisado de 12 semanas mejoro los niveles de actividad física, fuerza, NTproBNP y calidad de vida en dos pacientes con HAP, siendo seguro a una altura de 2640 msm.

Palabras clave: Hipertensión arterial pulmonar, ejercicio, programa de rehabilitación, seguridad.

Supervised exercise has been established as a line of treatment for the rehabilitation of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) by improving levels of physical activity, functional capacity and health-related quality of life (HRQL), however there are few studies in Latin America or at a height above 2640 m that demonstrate these benefits. *Objective*: The objective of this study is to describe the effects of a supervised exercise program in patients with PAH and determine their safety in a reference clinical center at 2640 m. *Methods*: Two patients with congenital PAH of 32 and 54 years of age, with PAPm: 115 and 43 mmHg, CF: NYHA II and I, performed a 12-week supervised exercise protocol, 3 sessions / week with a duration of 45 min, intensity by ventilatory threshold (VT), without alteration of the medication during the exercise protocol. The parameters body composition, functional capacity, ventricular function and health-related quality of life were evaluated after and before exercise with impedance analysis, cardiopulmonary exercise testing (CPET), six-minute walk test (6MWT), cardiac MRI and Medical Outcomes Short Form 36 (SF-36). The effect size of the treatment was determined with Cohen's d: small 0.2 median 0.5 large 0.8 *Results*: "Large" effect size for strength variables, NT proBNP, muscle fitness test, fc peak on 6 min walk, physical, mental and 7 of 8 subdomains of the SF-36 quality of life survey. Effect size "Medium" on the variables VE / VCO_2, W peak, right GCi, duration PECP. The mets improved every three weeks; Last 3 weeks compared to the first 3 weeks (patient one: delta 1.31mets, patient two: delta 2.16 mets). We also observed one patient in the mean of the HR of every three weeks decrease in resting HR compared to the onset, delta of 16.4 bpm. After completing 12 weeks of supervised exercise and 36 sessions, there was no deterioration in their functional class (NYHA), no adverse events occurred in either patient limiting exercise or continuity in the study. Conclusions A 12-week supervised exercise program improved levels of physical activity, strength, NTproBNP and quality of life in two patients with PAH, being safe at a height of 2640 msm.

Key words: Pulmonary arterial hypertension, exercise, rehabilitation program, safety.

Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) es un estado fisiopatológico asociado a múltiples condiciones clínicas de rápida progresión que afecta al corazón y los pulmones [1]. Se define como la elevación de la presión arterial pulmonar media (PAP m) mayor a 25 mmHg en reposo, medida por cateterismo cardiaco derecho [2] Se calcula que hay más de 25 millones de pacientes con hipertensión pulmonar en todo el mundo de los cuales la mitad fallece si no se trata. [3] La HP se clasifica en cinco grupos según características patológicas y hemodinámicas. En el Grupo uno se encuentra la hipertensión arterial pulmonar (HAP), entidad en la cual se presentan cambios patológicos en la vasculatura pulmonar que generan un aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) progresando a una disfunción del corazón derecho. El síntoma característico es la disnea de esfuerzo en el 90% de los pacientes. La HAP afecta entre 4-5 personas de cada 10000 habitantes en EEUU con una sobrevida a 3 años del 60-70% posterior al diagnóstico. Es catalogada como una enfermedad huérfana [4].

Según su origen puede ser hereditaria (HAPH), idiopática (HAPI), inducida por drogas y toxinas, asociada a entidades como HIV, enfermedades del tejido conectivo, enfermedad cardiaca congénita, hipertensión portal o esquistosomiasis. [5] En el diagnostico inicialmente se busca descartar enfermedad pulmonar o cardiaca primaria, luego con el cateterismo cardiaco derecho se hace el diagnostico. A pesar de los avances en las terapias farmacéuticas que actúan sobre vías específicas de la fisiopatología de la entidad, dando lugar a mejoría en la capacidad de ejercicio y resultados hemodinámicos en pacientes con HAP se ha visto que la inactividad y la pérdida de acondicionamiento físico tiene un

impacto negativo sobre la calidad de vida y exacerba aún más las limitaciones funcionales asociadas a la HAP.

En la última década se han realizado varios estudios que demuestran como la rehabilitación en estos pacientes con el ejercicio, mejora los niveles de actividad física, la función cardiorespiratoria, la calidad de vida, disminuye la severidad de la fatiga y la sintomatología. Por lo mencionado el V simposio mundial sobre hipertensión pulmonar llevado a cabo en Niza (Francia) en diciembre del 2013, concluyo que existe un nivel de evidencia A con recomendación I para el ejercicio supervisado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar

La mayoría de estudios encontrados de rehabilitación en pacientes con HAP en la literatura mundial desde el 2002 son en Europa y Asia, en Latinoamérica se destaca Brasil, sin embargo no se disponen de estudios realizados a una altura mayor a 2640 msm, ni estudios en Colombia.

Por otro lado, se ha considerado en la comunidad científica que para realizar un adecuado seguimiento de la terapia y pronóstico de la enfermedad, se deben trazar metas en ciertos parámetros de medición (clase funcional, prueba de ejercicio cardiopulmonar (PECP), caminata de 6 minutos, niveles de BNP, RM cardiaca/ ecocardiograma, cateterismo derecho) que determinan la capacidad de ejercicio y la función cardiaca derecha, destacándose en los últimos años la RM cardiaca como método no invasivo y de elección en la medición de la función y estructuralidad del ventrículo derecho. Sin embargo no existen estudios en los que se realice un seguimiento con RM cardiaca en pacientes con HAP vinculados a un programa de rehabilitación cardiopulmonar

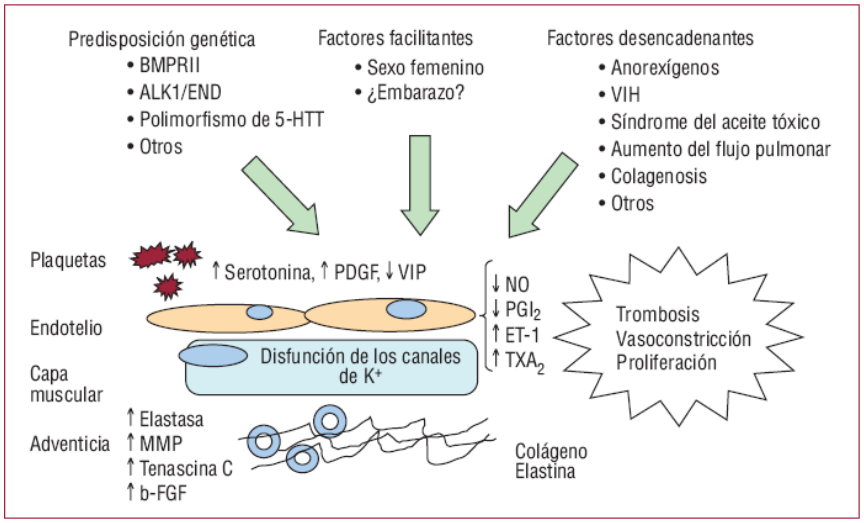
Por lo anterior se evaluara el impacto de un protocolo de 12 semanas de ejercicio en pacientes con hipertensión arterial pulmonar a 2640 msm

Marco Teórico

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se caracteriza por cambios patológicos en la vasculatura pulmonar en los que participan múltiples factores celulares y moleculares que dan lugar al remodelado de la pared del vaso principalmente por la proliferación celular, la vasoconstricción, trombosis y factores inmunitarios que generaran una arteriopatia con engrosamiento de la íntima y la adventicia al igual que una venopatía oclusiva pulmonar presentando una oclusión extensa y difusa de vénulas y venas pulmonares de distinto tamaño, (6) dichas lesiones causaran un aumento en la resistencia vascular pulmonar (PVR) restringiendo así el flujo de sangre a través de la circulación pulmonar. Para mantener el flujo de sangre, la presión arterial pulmonar (PAP) aumenta (Figura 1). Conforme avanza la enfermedad se produce adaptación del ventrículo derecho a la sobrecarga de presión para posteriormente presentar una disfunción ventricular derecha y una muerte prematura. [6,7].

Se define hipertensión pulmonar (HP), cuando se alcanzan valores superiores a 25 mmHg de la presión arterial pulmonar media (PAPm) e hipertensión arterial pulmonar (catalogada como Grupo I de HP) cuando la PAPm es mayor a 25 mmHg, la resistencia vascular pulmonar (RVP) es mayor a 3 unidades wood (UW) y la presión en cuña pulmonar es menor a 15 mm Hg; mediciones realizadas por cateterismo cardiaco. Pacientes que presenten valores de PAPM entre 21 y 24 mmHg debe realizarse un adecuado estudio y seguimiento [2]

Figura 1. Fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar



Subias P et al Evaluación diagnostica y pronostica actual de la hipertensión pulmonar. Rev Esp Cardiol. 2010; 63(5):583

El diagnostico inicia con el interrogatorio y el examen físico encontrando signos y síntomas comunes en pacientes con hipertensión pulmonar, relacionados principalmente con el esfuerzo. La disnea se presenta en un 87% de los pacientes, el sincope, dolor torácico, debilidad y signos de disfunción ventricular derecha también son comunes en estos pacientes, pero son más inespecíficos. [7] Los hallazgos físicos son más frecuentes a medida que se desarrolla la insuficiencia cardíaca derecha a la auscultación se puede hallar aumento del componente pulmonar (S2), ritmo de galope derecho (S3 o S4), o insuficiencia tricuspídea [8]. La radiografía de tórax mostrara signos de hipertensión pulmonar y dilatación auriculoventricular derecha. Al realizar un ecocardiograma se describirá el aumento de la presión de la arteria pulmonar y el tamaño de las cavidades cardiacas. Con la ayuda de un electrocardiograma, gases arteriales, TAC de alta resolución, difusión de monóxido de carbono (DLCO) y pruebas de función pulmonar, se descartara un origen cardiaco o pulmonar. Ante la sospecha de una enfermedad tromboembolica con la ayuda de la gammagrafía ventilación/perfusión se determinara si esta existe o no, si es negativa, se realizara un cateterismo derecho, si las medidas hemodinámicas son criterio de HAP se

descartara como causas principales: enfermedades cardiacas congénitas, drogas, HIV , enfermedades del tejido conectivo, enfermedad de venoclución pulmonar, si los resultados son negativos se considerara una hipertensión pulmonar de origen idiopático. [2]

El diagnostico precoz en HAP es muy beneficioso, permitiendo iniciar terapias dirigidas antes del desarrollo de falla cardiaca derecha, especialmente en pacientes asintomáticos con enfermedades del tejido conectivo [9]

El actual tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar contempla tres áreas de manejo basadas en niveles de evidencia y clases de recomendación de la sociedad europea de cardiología, (Figura 2) establecidas en el V simposio mundial de hipertensión pulmonar 2013. [10]

Figura 2 .Clase de recomendación y niveles de evidencia de la Sociedad Europea de Cardiología

Table 1 Classes of Recommendations

Class of Recommendations	Definition	Suggested Wording to Use
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended, Is indicated
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
Class IIa	Weight of evidence/opinion is in favor of usefulness/efficacy.	Should be considered
Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/ effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

Table 2 Levels of Evidence

Level	Definition
A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses
B	Data derived from a single randomized clinical trial or large nonrandomized studies
C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries

McLaughlin V, Treatment Goals of Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol

Primero se contemplan medidas generales en cuanto a la rehabilitación, entrenamiento físico y apoyo psicosocial de estos pacientes y la necesidad de terapias de soporte como: a)

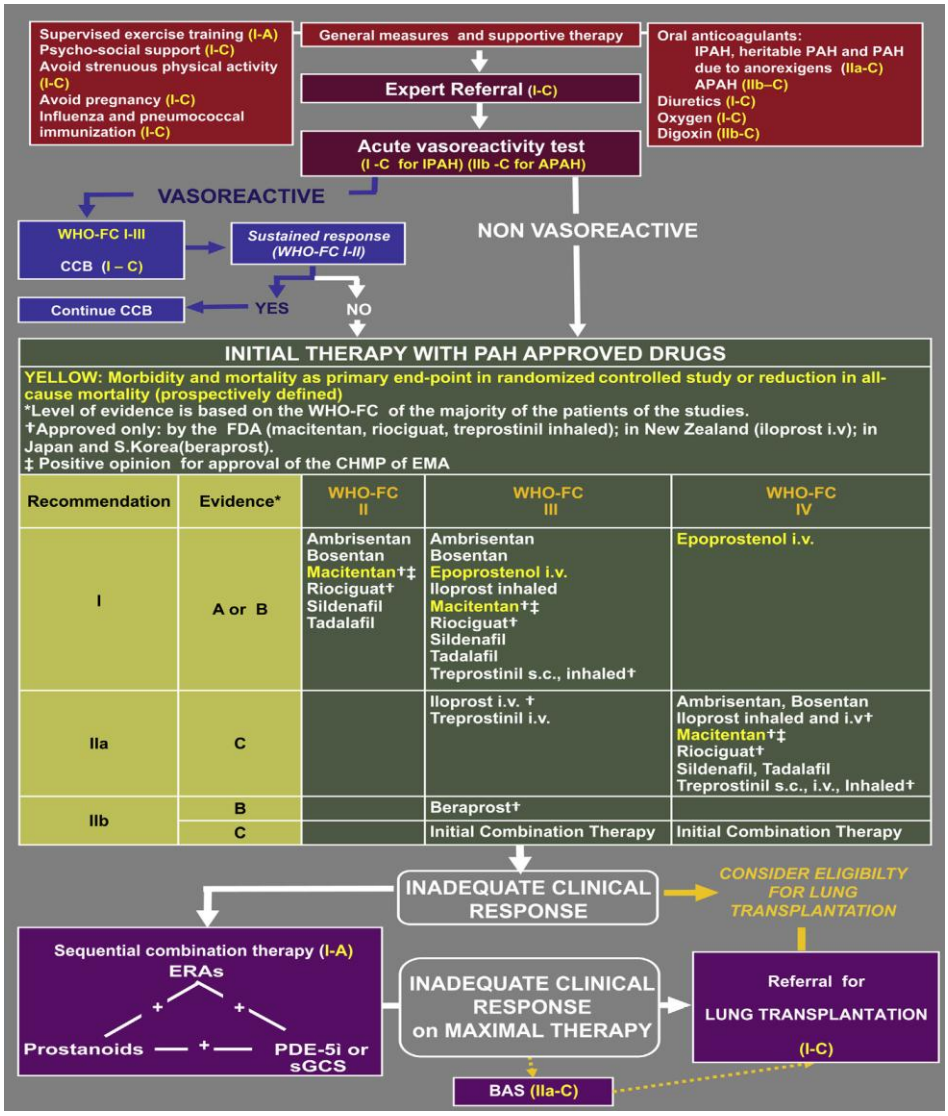
anticoagulación, con recomendación IIa-C en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) e hipertensión arterial heredable (HAPH) con titulación de INR entre 1.5 y 2.5; b) el uso de oxigeno suplementario para mantener la PaO_2 mayor 8 kPa (60 mm Hg) con recomendación I-C, c) el empleo de diuréticos, en casos de falla cardíaca derecha descompensada. Recomendación I-C, d) el uso de digoxina en presencia de falla cardiaca derecha con bajo gasto cardiaco y/o en arritmias atriales, recomendación IIb-C [9,10].

En segundo término, antes de iniciar la terapia farmacológica especifica se realiza una prueba de vasoreactividad pulmonar ya sea con óxido nítrico (NO), adenosina, epoprostenol o iloprost inhalado, si hay vasoreactividad se iniciara manejo farmacológico según la clase funcional-OMS con bloqueadores de canales de calcio (BCC), si es negativo o no hay una adecuada respuesta a los bloqueadores de canales de calcio, se iniciara el manejo con fármacos específicos como: antagonistas de los receptores de endotelina (ERA): ambrisentán, bosentán, macisentán [11] prostanoides: epoprostenol, beraprost, iloprost, trepostinil, agonistas receptores IP de prostaciclina: selexipag inhibidores de la fosfodiesterasa 5: sildenafil, tadalafil, and vardenafil, estimuladores de la guanilatociclasa: riociguat, e inhibidores de la tirosin kinasa, [9]. Por último se evaluara la respuesta para continuar con terapia única, terapia combinada o decidir el uso de otras intervenciones como la septostomía atrial con balón o el trasplante pulmonar. (Figura 3)

Para realizar un adecuado seguimiento de la terapia y pronóstico de la enfermedad, se consideró trazar metas en ciertos parámetros de medición (clase funcional, caminata de 6 minutos, prueba de ejercicio cardiopulmonar, RM cardiaca, ecocardiograma, cateterismo derecho, niveles de BNP) que determinaran la capacidad de ejercicio y la función cardiaca derecha de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar, sin importar el

método o clase de terapia que esté realizando, ya que se ha visto que los paciente que logran estas metas tienen un mejor pronóstico que aquellos que no lo hacen [12]

Figura 3. Algoritmo de tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar



Galiè N, Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension J Am Coll Cardiol 2013; 62:D60–72

Los objetivos incluyen lograr una modificación en la clase funcional a NYHA I o II, alcanzar una distancia mayor a 380 m en la caminata de 6 minutos, obtener un consumo de oxigeno pico (VO_2pico) mayor a 15 ml / min / kg y un equivalente ventilatorio para el dióxido de carbono (VE/VCO_2) menor a 45 L / min en la prueba cardiopulmonar de

ejercicio (PECP); nivel de péptido natriuretico (BNP) normal, al igual que una mejoría en la función y tamaño del ventrículo derecho según parámetros hemodinámicos (presión aurícula derecha < 8 mmHg e índice cardíaco > 2,5 a 3,0 l/min/m2) ecocardiografía o RM cardiaca [12].

De las pruebas más recientes, una que está tomando gran importancia es la resonancia magnética cardiaca la cual permite la evaluación no invasiva de la estructura, función y volúmenes del corazón derecho, gracias a su alta resolución e imágenes en tres dimensiones, haciendo que sea el estándar de oro en la evaluación del ventrículo derecho [13, 14]. Se han identificado variables asociadas a una mayor sobrevida de pacientes con HAPI, como son a) índice de volumen de final de diástole del VD (VFDVDi) < 84ml/m2; b) índice de volumen de fin de diástole del VI (VFDVIi) > 40 ml/m2, c) volumen sistólico > 25 ml/m2 d) índice de masa del VD <59 g/m2 (15). Al igual que una fracción de eyección < 35 %, mostró ser predictivo de mortalidad [14,16]

Ejercicio y rehabilitación cardiopulmonar

La tolerancia al ejercicio en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar se ve limitada por una mayor resistencia vascular pulmonar, pobre reclutamiento del lecho vascular, hipertrofia del ventrículo derecho y compromiso del VI, una hipoperfusión pulmonar con alteración de los índices de ventilación/perfusión (V/Q) al igual que de los volúmenes del espacio muerto/ volumen corriente (VD/VT) y un cortocircuito de derecha a izquierda, [17,18] encontrándonos con un sistema vascular pulmonar que cambia de un sistema de alto flujo/ baja resistencia a un sistema de bajo flujo alta resistencia. Todo esto desencadenara una incapacidad de incrementar el gasto cardiaco para atender las demandas metabólicas, hipoxia inducida en el ejercicio y un aumento del requerimiento ventilatorio; [17,19]. Por otro lado existe una alteración de la regeneración aeróbica del

ATP, aumento en la producción de CO_2 e hidrogeniones generando un umbral no dependiente de oxigeno más bajo, esto hace que se desencadenen síntomas de disnea y debilidad muscular esquelética de los músculos inspiratorios y periféricos con el esfuerzo pudiendo causar una miopatía generalizada [17,19,20].

Con la prueba de ejercicio cardiopulmonar podemos relacionar la fisiopatología de la HAP a los síntomas de disnea de esfuerzo del paciente, ofreciendo un enfoque integral para la evaluación de la función cardíaca, el intercambio de gases y la fisiología muscular mediante la medición del equivalente ventilatorio de dióxido de carbono (VE/VCO_2), el consumo pico de oxígeno (VO_2), la producción de dióxido de carbono (VCO_2) y los umbrales ventilatorios (VT1, VT2). [17, 19, 20,21]

Al hallar el VO_2 pico se puede caracterizar la capacidad aeróbica de los pacientes con HAP, la cual se encuentra disminuida en relación con individuos sanos siendo un 40% de los controles normales, con valores que oscilan entre 11.2 y 15.3 ml/kg/min [7,19]. También se ha determinado como valor predictivo de mortalidad, (valores inferiores a 10.4 ml/kg/min, 11.5 ml/kg/min y 13.2 ml/kg/min) según los estudios de Wensel, Deboeck y Groepenhoff y de sobrevida principalmente de 1 a 5 años, siendo del 98% a 5 años cuando se obtienen valores de VO_2 pico > a 65 % del porcentaje predicho de VO_2 o de un 23% si se obtienen valores < a 34% del porcentaje predicho de VO_2 (19). Wensel y colaboradores combinaron un VO_2 pico predicho bajo (< a 46.3%) con una alta resistencia vascular periférica (> a 1286.4dynesxcm-5) obteniendo una tasa de sobrevida de 65% al año y de 22% a 5 años. Sin embargo la utilización de esta variable como resultado del tratamiento y rehabilitación necesita mayor validación [19,22].

Al presentarse una perfusión pulmonar y resistencia vascular anormales con un mayor metabolismo oxidativo del ventrículo derecho y un cortocircuito de derecha a izquierda en pacientes con HAP, el VE/VCO_2 (pendiente) aumenta acorde a la gravedad de la enfermedad (mayor de 60 L/min) y el $P_{ET}CO_2$ (pico de concentración de CO_2 que ocurre al final de la espiración) disminuye al umbral ventilatorio (menor de 20 mmHg) y pico de ejercicio, lo que se asocia a un peor pronóstico [19,20]. En cambio se ha visto, en los estudios de Wensel y cols como predictor de sobrevida, una presión arterial sistólica baja, durante la prueba de ejercicio (explica por disfunción ventricular derecha) [12,22] y como un cambio en el pulso de O_2 mayor a 3.3 ml/latido muestra una mejor sobrevida (88% : 95% CI: 76-99) comparada con pacientes con pulso de O_2 menor de 3.3 ml/ latido (60%: 95%CI:42-78) [19,20].

Se ha establecido como objetivo de una adecuada respuesta a la terapia farmacológica o de rehabilitación valores de VO_2 pico > 15 ml/kg/min y de VE/VCO_2 < 45 l /min/ [12].

Antes de la realización de la PECP los pacientes con HAP deben tener una evaluación cuidadosa, especialmente pacientes con clase funcional III - IV, se debe determinar los equivalentes metabólicos predichos que alcanzara cada paciente en la PECP y así determinar el protocolo más apropiado para cada uno. La alteración de las variables de eficiencia ventilatoria es más pronunciada al realizar la PECP en banda comparada con el cicloergometro y al aumentar la potencia en este último existe una mayor probabilidad de terminación temprana por fatiga muscular [25]. Un adecuado protocolo es importante, para que los resultados de la prueba de ejercicio sean validados. Si dura menos de 6 minutos existirá una pobre asociación entre el VO_2 y la carga, mientras protocolos que demoren más de 12 minutos son más propensos a terminar por limitación periférica y no de origen cardiopulmonar [19]. Dado que un importante porcentaje de pacientes con HAP se

presentan con capacidad funcional disminuida, la utilización de protocolos con poca carga son los más apropiados. Un esfuerzo máximo durante la prueba es cerciorado por el cociente respiratorio (RER mayor a 1) y síntomas experimentados durante la prueba. [19, 20,21]

El $VO_{2\ pico}$ y el primer (VT1) y segundo umbral (VT2) son el estándar de oro para la evaluación de la función del metabolismo aeróbico y en consecuencia, para evaluar la intensidad y la prescripción del ejercicio aeróbico. En el primer umbral ventilatorio (VT1) el lactato sanguíneo comienza a aumentar y el pH a disminuir, para contrarrestar esta acidosis, aparecen las medios buffer en el que hay un exceso en la producción de CO_2 identificando así el primer umbral ventilatorio como el punto de transición en la pendiente de la relación VCO_2/VO_2 o se puede identificar como el nadir de VE/VO_2 en relación a la carga. El VT1 marca el límite entre los dominios de un esfuerzo ligero a moderado y de moderado a alta intensidad. Este se alcanza entre el 50-60% del VO_{2pico} o 60-70% de la FC máx. [21]

El segundo umbral ventilatorio (VT2) se presenta cuando progresa la intensidad del ejercicio y la producción de ácido láctico supera el VT1 y los medios buffer intracelulares no son capaces de contrarrestar adecuadamente la acidosis metabólica, generando un aumento en la ventilación (VE) en exceso de VCO_2, lo que se denomina segundo umbral ventilatorio (VT2) o “punto de compensación respiratoria” también se puede identificar como el nadir de la VE/VCO_2 frente a la relación carga. El VT2 se alcanza en torno al 70 - 80% VO_{2pico} y 80-90% FC pico alcanzado durante el ejercicio incremental. En personas normales el umbral ventilatorio esta entre 40 - 70% del $VO_{2\ pico}$. En pacientes con PAH generalmente el umbral ventilatorio (VT) ocurre a un alto porcentaje de $VO_{2\ pico}$ (generalmente el 75%) [19,21].

Según las guías de la Asociación Europea para la Prevención y Rehabilitación Cardiovascular (EACPR) y la Asociación Americana del Corazón (AHA) del año 2012 acerca de la realización de PECP en pacientes con sospecha o confirmación de HAP se establecen recomendaciones de diagnóstico y pronostico , según el compromiso de la capacidad aeróbica del individuo, determinado principalmente por el VO_{2pico}, la pendiente VE/VCO_2 y el $P_{ET}CO_2$, según sus valores se determinara una clase ventilatoria I, II, III o IV. [25]

En pacientes con un diagnóstico confirmado de PAH el empeoramiento progresivo de estos valores es indicativo del deterioro de la enfermedad y un mayor riesgo de eventos adversos. En aquellos pacientes sintomáticos en quienes aún no se ha confirmado el diagnóstico, el progreso de estas variables de eficiencia ventilatoria de una clase ventilatoria I a IV, aumenta la probabilidad de vasculopatía pulmonar. [25] (Figura 4)

Figura 4. Variables Primarias en la HAP. Pronostico.

Primary CPX variables		
VE/V_{CO_2} slope	Peak V_{O_2}[a]	$P_{ET}CO_2$ apex during exercise[b]
Ventilatory class I VE/V_{CO_2} slope <30.0	Weber class A Peak V_{O_2} > 20.0 mL $O_2 \bullet kg^{-1} \bullet min^{-1}$	>37 mmHg
Ventilatory class II VE/V_{CO_2} slope 30.0–35.9	Weber class B Peak V_{O_2} = 16.0–20.0 mL $O_2 \bullet kg^{-1} \bullet min^{-1}$	36–30 mmHg
Ventilatory class III VE/V_{CO_2} slope 36.0–44.9	Weber class C Peak V_{O_2} = 10.0–15.9 mL $O_2 \bullet kg^{-1} \bullet min^{-1}$	29–20 mmHg
Ventilatory class IV VE/V_{CO_2} slope ≥45.0	Weber class D Peak V_{O_2} <10.0 mL $O_2 \bullet kg^{-1} \bullet min^{-1}$	<20 mmHg
Standard ET variables		
Haemodynamics	ECG	Pulse oximetry
Rise in systolic BP during ET	No sustained arrhythmias, ectopic foci, and/or ST segment changes during ET and/or in recovery	No change in SpO_2 from baseline
Flat systolic BP response during ET	Altered rhythm, ectopic foci, and or ST segment changes during ET and/or in recovery: did not lead to test termination	>5% decrease in SpO_2 from baseline
Drop in systolic BP during ET	Altered rhythm, ectopic foci, and or ST segment changes during ET and/or in recovery: led to test termination	

Guazzi M,et al. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations EACPR/AHA Joint Scientific Statement European Heart Journal

Ha existido la preocupación respecto al ejercicio a que este podría inducir hipoxemia, arritmias, y el empeoramiento de la falla ventricular derecha, en pacientes con HAP, sin embargo, los resultados obtenidos en múltiples estudios han hecho que esta afirmación sea cuestionada.[26,27]. El progreso en la rehabilitación y la práctica de ejercicio para los pacientes con HAP parece estar siguiendo una tendencia similar a la encontrada en insuficiencia cardíaca congestiva. En ese momento, los pacientes con falla cardiaca fueron excluidos de cualquier forma de práctica de ejercicio, ya que se creía que era en detrimento de su condición. Sin embargo, con una mejor comprensión de la fisiopatología, el papel del ejercicio fue pronto justificado. [26]

Desde el año 2002 existe estudios que muestran la mejoría en la capacidad funcional y calidad de vida de pacientes con HP al involucrarse en un programa de ejercicio, desde entonces se han utilizado diferentes modelos de entrenamiento. En las guías de hipertensión pulmonar en el año 2009 refieren que un ejercicio aeróbico de baja intensidad que no exacerbara los síntomas era posible realizarlo sin embargo no se genera una recomendación o grado de evidencia. Posteriormente se realizan diversos ensayos clínicos controlados que muestran como el entrenamiento en pacientes con HAP mejora los niveles de actividad física [28, 29], disminuye la severidad de la fatiga [28] mejora la función cardiorespiratoria [27,30,31,32,33,34] mejora la calidad de vida [27,29, 30, 31,34] al igual que se presenta un incremento notable en la distancia al realizar la caminata de 6 minutos [27, 29, 30,31,33,35,36] comparada con controles.

En la mayoría de estos estudios la población oscilo entre 5 y 125 pacientes con protocolos de ejercicio de 6 a 15 semanas de duración y sesiones de ejercicio entre 30 – 40. La medición de la intensidad del entrenamiento en los estudios se ha determinado con el 60-80% de la FC obtenida en el VO_2 pico de la PECP [27, 29,31, 34] también con el 70-80%

de la frecuencia cardiaca de reserva obtenida en la prueba. Grünig y colaboradores [27,31,34] han diseñado un programa de ejercicio en el cual controlan sus pacientes durante las primeras tres semanas en un centro clínico de rehabilitación cardiopulmonar con visitas en forma diaria de 1.5 horas de duración, realizando un entrenamiento de pesas, respiratorio y aeróbico en cicloergometro (con bajas cargas), a un 60-80 % de la FC pico alcanzada durante la PECP por 5-7 días a la semana, posteriormente se continua la rehabilitación en el domicilio por 12 semanas con un entrenamiento individualizado de 30 min cinco veces a la semana. Los estudios de Grünig y colaboradores se caracterizan por tener uno de los mayores números de participantes (entre 40 - 120), y conservar diseños no aleatorizados pre y pos intervención con resultados favorables en cuanto a calidad de vida y función cardiorespiratoria.

El ejercicio en estos pacientes debe ser monitorizado y supervisado adecuadamente principalmente en las sesiones iniciales, con el fin de evitar eventos adversos agudos como arritmias, presincopes o sincopes. En varios de los estudios [27,28,29,30] no se presentaron eventos adversos durante el ejercicio; Grünig en su estudio de seguridad y eficacia del ejercicio en pacientes con hipertensión pulmonar [27] describe como principales eventos adversos agudos los sincopes y presincopes, dos y seis episodios respectivamente; que ocurrieron durante las primeras tres semanas de sesiones de ejercicio del programa de rehabilitación cardiopulmonar, realizadas de forma intrahospitalaria en un 4,34%; que al compararlo con el de pacientes en programas de rehabilitación para insuficiencia cardíaca izquierda es inferior [27]. En el estudio de Nagel [36] correspondiente a la intervención con ejercicio en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembolica crónica se presentaron en cinco pacientes (5.7%) eventos adversos en las primeras tres semanas: un paciente con sincope, a quien se le disminuyó la intensidad del ejercicio y culminó la rehabilitación sin

otros eventos, otro presento infección por herpes zoster relacionado con el entrenamiento y otros tres presentaron infecciones respiratorias no relacionadas con el entrenamiento, en ambos casos debieron interrumpir el programa de entrenamiento durante el tratamiento y continuaron con la rehabilitación después de la recuperación.

Como limitantes de muchos estudios en pacientes con hipertensión arterial pulmonar y ejercicio, se encuentra el tamaño de la muestra y que no existe uniformidad respecto a la intensidad y duración del entrenamiento, sin embargo desde hace dos años, diferentes centros de referencia como la Asociación Americana de Rehabilitación Pulmonar y Cardiovascular (AACVPR), Colegio Americano Medico de Tórax (ACCP) la Asociación Europea de Prevención y Rehabilitación Cardiovascular (EACPR) y la Asociación Canadiense de Rehabilitación Cardiaca (CACR) sugieren que el ejercicio en la rehabilitación cardiopulmonar es beneficioso en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, haciendo que en el V simposio mundial de hipertensión pulmonar se de un nivel de evidencia y clase de recomendación I – A al ejercicio supervisado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar [18].

En un futuro las líneas de investigación deben hacer más estudios sobre la disfunción muscular inspiratoria y periférica mostrando resultados celulares y bioquímicos para lograr un mejor conocimiento y beneficio del ejercicio.

Deben centrarse un poco más en la rehabilitación de pacientes con HAP que sufren morbilidad grave y profundizar en la respuesta fisiológica al ejercicio según las diferentes etiologías de HAP, para establecer cuales tienen un mayor beneficio.

Problema de Investigación

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad de alto costo con morbimortalidad importante, que requiere una detección temprana, un diagnóstico preciso, tratamiento oportuno y seguimiento estricto, idealmente en centros de referencia especializados. En la última década el ejercicio supervisado se ha establecido como una línea de tratamiento en la rehabilitación de estos pacientes, al mejorar sus niveles de actividad física, capacidad funcional y calidad de vida. Sin embargo, los estudios que sustentan los beneficios del ejercicio en la rehabilitación de estos pacientes, en su mayoría han sido realizados en población asiática o europea, en Latinoamérica participa Brasil, pero se desconocen en pacientes con HAP que vivan en Colombia o a una altura mayor de 2640 msm, al igual que no se dispone de datos en la literatura del seguimiento de estos pacientes que participan en un protocolo de ejercicio con RM cardiaca. Basado en lo anterior se propone determinar el impacto de un programa de rehabilitación cardiopulmonar al realizar un protocolo de ejercicio en pacientes con hipertensión arterial pulmonar a la altura de 2640 m en el centro de prevención cardiovascular de la Fundación Clínica Shaio en términos de seguridad y eficacia

Pregunta de Investigación

Cuál es el impacto de un programa rehabilitación cardiopulmonar en pacientes con hipertensión arterial pulmonar luego de realizar un programa de ejercicio supervisado de 12 semanas, entre marzo y abril del 2016, en el Centro de Prevención Cardiovascular de la Fundación Clínica Shaio?

Justificación

La Hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad con aumento en su incidencia, costosa y alta morbimortalidad en la cual se ha demostrado que la inactividad y la pérdida de acondicionamiento físico tienen un impacto negativo sobre la calidad de vida al exacerbar aún más las limitaciones funcionales de los pacientes, motivo por el cual se reconoce el beneficio del ejercicio físico en la rehabilitación, con un nivel de evidencia I y recomendación A, disminuyendo costos de la enfermedad y mejorando la sobrevida. Sin embargo, pese a la evidencia, existen pocos estudios de programas de entrenamiento en pacientes con HAP y aún menos, a una altura de 2640 msm. Además, no se disponen de datos en la literatura mundial sobre la determinación de los cambios en la función ventricular en el protocolo de ejercicio de estos pacientes a través de la RM cardiaca.

Objetivo

Objetivo General:

- Establecer el impacto de un programa de rehabilitación cardiopulmonar de 12 semanas en pacientes con hipertensión arterial pulmonar a una altura de 2640m, determinando su seguridad y eficacia.

Objetivos Específicos:

- Determinar el impacto sobre la función ventricular, calidad de vida, capacidad funcional, fuerza y composición corporal de un programa de rehabilitación cardiopulmonar en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.
- Analizar los cambios en actividad física, capacidad funcional y calidad de vida atribuidos al programa de rehabilitación cardiopulmonar.

Propósito

El propósito de esta investigación es conocer la seguridad y eficacia de un programa de rehabilitación cardiovascular en un grupo de pacientes con HAP a una altura mayor de 2640 msm al medir la función ventricular, capacidad funcional, calidad de vida y composición corporal posteriores a la práctica de sesiones de ejercicio en el centro de prevención cardiovascular de la Fundación Clínica Shaio, dado que no se cuenta con este tipo de estudios en Colombia o a una altura mayor de 2640 msnm y así generar un protocolo de ejercicio en pacientes con hipertensión arterial pulmonar en los programas de rehabilitación cardiopulmonar.

Aspectos Metodológicos

Tipo y diseño general del estudio:

- Se realizó un estudio con mediciones antes y después con el fin de evaluar el nivel de eficacia y seguridad de un programa de rehabilitación cardiopulmonar con ejercicio a una altura de 2640 msm.

Población de referencia y muestra:

- Se tomó una muestra a conveniencia en los pacientes con HAP e Hipertensión Tromboembolica (Grupo IV de HP) de la Fundación Clínica Shaio que cumplían como criterios de inclusión: pacientes con hipertensión pulmonar del grupo I y grupo IV, hombres y mujeres mayores de 18 años que no fumen y no se encuentren embarazadas, permanecer en la ciudad de Bogotá mínimo desde hace tres meses, no hayan presentado cambios en los medicamentos tres meses antes del estudio, no estar vinculado a un programa de ejercicio mínimo 8 semanas previas (3 veces a la semana 30 min), aceptar la participación de manera voluntaria y como criterios de exclusión: Tener una clase funcional I- IV, Índice $FEV_1/FVC < 65\%$, tener antecedente de enfermedad coronaria, falla cardiaca descompensada, sin deterioro de la clase funcional 15 días previos al inicio del estudio, presión de cuña pulmonar > de 18 mmHg, disfunción hepática, renal o metabólica, enfermedad psiquiátrica severa, uso de betaloqueadores, enfermedades neurológicas o musculo esqueléticas que limiten el ejercicio (criterio relativo), presenten dolor torácico o arritmias (extrasístoles ventricular polimorfa o frecuente, taquicardia ventricular,

taquicardia auricular sostenida, bloqueo aurícula ventricular de segundo o tercer grado), se encuentren en estudio de sincopes o presincopes. Infección respiratoria aguda, descenso de presión arterial sistólica > 20 mmHg, o ascenso > 240 mmHg durante la caminata de 6 minutos o prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

Procedimientos y técnica:

Las pacientes fueron sometidas a mediciones de composición corporal, capacidad funcional, calidad de vida y función ventricular durante tres fases, mediciones que se volvieron a evaluar al terminar el protocolo de entrenamiento. Se realizó un programa de ejercicio ambulatorio supervisado por 12 semanas (tres veces por semana) más sesiones de educación (una por semana), completando más del 80 % de las sesiones de entrenamiento y educación para ser incluidas en el estudio.

En una primera fase, se caracterizó la población, registrando el nombre, procedencia, fecha de nacimiento, dirección, teléfono, genero, edad, raza, se realizó una historia clínica y examen físico completos determinando clase funcional, causa de HAP, consumo de medicamentos solos o combinados (duración en meses), composición corporal (peso, talla, IMC - % grasa total % grasa visceral % masa muscular) medición realizada por impendaciometria con el equipo omronHbf/500 y se registraron los datos obtenidos en el cateterismo cardiaco derecho (presión aurícula derecha, PAPm Índice cardiaco, Ppcw, RVP) realizado previamente.

Ese mismo día se procedió a realizar la encuesta de calidad de vida SF-36 tabulación, aplicación (versión validada en español) y toma de NT-proBNP, posteriormente se realiza una segunda fase donde se programan tres visitas para realizar la caminata de 6 minutos, PECP, medición de fuerza y RM cardiaca.

Visita 1: Se realizó la prueba de caminata de 6 minutos bajo medidas estandarizadas según protocolo del centro de prevención cardiovascular de la Fundación Clínica Shaio con medición de las siguientes variables: distancia recorrida, saturación de oxígeno, frecuencia cardiaca máxima y presión arterial sistólica pico. Luego se procedió a medir la fuerza de miembros superiores con el uso de un dinamómetro manual, de la siguiente forma: el paciente se coloca en posición erguida, con el hombro aducido y rotado hacia una posición neutra y la muñeca en extensión leve (entre 0-30 grados) posteriormente el sujeto comprime el dinamómetro con la máxima fuerza posible mediante una contracción máxima breve, sin realizar movimientos corporales adicionales. Se realizaron tres pruebas con cada mano con un minuto de descanso entre cada una utilizando la mejor puntuación como la fuerza básica del paciente, también se realizó una prueba de aptitud muscular de miembros inferiores: *sentarse- levantarse*, en la cual se requiere resistencia aeróbica, equilibrio, agilidad y fuerza muscular, se colocó una silla con respaldo recto (altura de la silla 43,2 cm) contra una pared, se le explicó al paciente que se sentará derecho sobre la silla con los pies planos sobre el suelo y los brazos cruzados a la altura de las muñecas y apoyados contra el tórax, en cada repetición el paciente se levanta hasta alcanzar una posición de pie completa y luego regresa a la posición inicial sentada, se le indica que efectué tantas repeticiones como pueda en 30 segundos, si se encuentra a más de la mitad del camino cuando pasa el tiempo se consideró un levantamiento completo. Se contó el número de repeticiones realizadas en 30 segundos con un cronometro profesional.

Visita 2: Realización de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar con el equipo oxycon Mobile, utilizando un protocolo de rampa continua (Naughton) midiendo las siguientes variables: Duración de la prueba, consumo de oxigeno pico, equivalente ventilatorio de CO_2, presión parcial de CO_2, escala de percepción subjetiva del esfuerzo, ventilación

minuto, ventilación oscilatoria del ejercicio, consumo de oxígeno al umbral ventilatorio, carga de trabajo, saturación de oxígeno, pulso de oxígeno y presión arterial sistólica pico, según protocolo del centro de prevención cardiovascular de la Fundación Clínica Shaio.

Metodología de la prueba:

Esta prueba se realizó en el laboratorio de ergoespirometria, el cual dispone de adecuada ventilación, iluminación, control de la temperatura y equipo necesario para responder ante una situación de emergencia. Primero se explicó el procedimiento y los riesgos asociados al paciente luego se procedió a realizar la calibración del equipo, preparando el computador portátil y el equipo de ergoespirometria Oxycon Mobile, se enciende la banda y se verifican las conexiones a la unidad de Telemetría (oxycom) del ergoespirometro, del módulo de electrocardiograma, saturación de oxígeno, sensor de flujo y sensor triple V a la unidad de Telemetría. Se ingresan los datos del paciente registrando datos antropométricos, signos vitales en reposo, se realiza la calibración de gases y selección del protocolo de estudio Naughton, posteriormente se procedió a realizar la espirometria, se colocó el arnés y el equipo portátil de ergoespirometria, se enseñó y se demostró el uso de la banda sin fin, insistiendo en la necesidad de alcanzar el máximo esfuerzo posible, se explicó la escala de percepción del esfuerzo para disnea y fatiga de miembros inferiores. Se evalúo el EKG seleccionando y se comprobó que no existan escapes del sensor triple V a la máscara y se procede a registran valores obtenidos.

Visita 3: Se realizó la resonancia magnética cardiaca con un resonador de 1.5 T. Con medición de las siguientes variables: fracción de eyección del ventrículo derecho indexado, volumen de fin de diástole del ventrículo derecho indexado, masa del ventrículo derecho, gasto cardiaco derecho indexado. Según protocolo del departamento de radiología de la Fundación Clínica Shaio. Ver anexo 3, formato recolección de datos.

Protocolo de ejercicio:

Los sujetos asistieron a un programa de 12 semanas de entrenamiento individualizado, aeróbico, supervisado en banda, con una frecuencia de tres veces por semana de 45 minutos por sesión, la prescripción de la intensidad del ejercicio se hizo de forma individual por debajo del primer umbral ventilatorio (VT1) obtenido en la PECP. La sesiones de ejercicio fueron supervisadas por un Médico del Deporte y un Fisioterapeuta especialista en rehabilitación cardiaca; se distribuyeron de la siguiente forma: un calentamiento de 5-10 minutos con estiramiento muscular, un entrenamiento aeróbico de 35 minutos en banda sin fin según umbrales ventilatorios. Finalización de la sesión con un enfriamiento que incluyo estiramiento de los grupos musculo-tendinosos mayores con una duración de 10 min.

Durante la sesión supervisada se realizó monitoreo continuo de la frecuencia cardiaca y saturación de oxigeno por telemetría, con equipos marca mindray Tel-100, al igual que se realizó medición de la presión arterial con esfigmomanómetros calibrados todos estos datos se registraron al inicio, a los 20 y 35 minutos. La medición de síntomas se realizó con la percepción subjetiva de esfuerzo (PSE) al inicio a los 20 y 35 minutos. Si se obtiene al ingreso o durante el ejercicio una saturación menor de 80% se iniciaba suplencia de O_2 durante el ejercicio 2-3 L/min. Durante los entrenamientos se insistirá en adecuada técnica del movimiento, al igual que una adecuada respiración. La progresión del ejercicio fue gradual basada en la respuesta individual de entrenamiento con el fin de mantener los rangos establecidos por lo que se decide a partir de la quinta semana realizar una sesión adicional de ejercicio de forma ambulatoria por cada paciente, previas instrucciones por Medico del Deporte y Fisioterapeuta que fuera al aire libre tipo caminata, con duración de 45 min, distribuidos en 15 min de calentamiento, 20 min de ejercicio aeróbico y 10 min de

estiramiento intensidad basada en el primer umbral ventilatorio controlada por PSE y FC. Se recomendó suspender la sesión de ejercicio si presentaban mareo, disconfort torácico o algún otro síntoma que limitara la adecuada sesión ejercicio. Los eventos adversos fueron registrados si ocurrían. Ver anexo 4, formato recolección datos sesión de ejercicio.

El entrenamiento en fuerza y resistencia muscular inició desde la sesión número 18, la intensidad de trabajo fue el peso equivalente al 30-50 % de la RM, evaluada mediante la primera diagonal de facilitación neuromuscular propioceptiva en miembro superior dominante, entrenando con grupos musculares con tres series de 10 repeticiones de tres ejercicios diferentes. Se utilizó pesos libres de 3 y 5 lbs. No se realizaron ejercicios que generaran maniobras de valsalva ni aumenten la presión intratoracica. La progresión de la actividad se desarrolló de manera individualizada de acuerdo a la tolerancia de cada individuo.

Las sesiones de educación se iniciaron a la tercera sesión de ejercicio con el fin de capacitar al paciente acerca del conocimiento de la enfermedad, vigilancia del tratamiento y prevención de las complicaciones con una frecuencia de una a la semana y una hora de duración. Los temas que se trataron fueron: acercamiento a la anatomía y fisiología cardiopulmonar, curso habitual de la enfermedad, la importancia de los medicamentos, uso correcto del oxígeno, alimentación saludable, manejo y control de las emociones, pautas para realizar ejercicio y una sesión de aclaración de dudas respecto a viajes, actividad laboral, emergencias que se puedan presentar, cambios de altura, etc.

Finalizadas las 12 semanas de entrenamiento se inició la fase 3 del estudio, con una nueva medición de las variables enunciadas, primero se realizó la historia clínica de egreso del programa, con toma de medidas de composición corporal, caminata de 6 minutos, test medición de fuerza y prueba de aptitud, en una segunda sesión (5 días después) en una

tercera sesión se realiza la prueba de esfuerzo cardiopulmonar PECP. Finalmente en una tercera sesión se realiza la resonancia magnética cardiaca a las pacientes.

Tabla 1. Matriz de Variables con definición conceptual y operacional

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	CATEGORIA	INDICADOR	ESCALA DE MEDICION
Sesiones de Ejercicio	Ejercicio físico de tipo cardiovascular con modo, intensidad, duración y frecuencia predefinidos al inicio de la intervención	Sesión de ejercicio en banda, tres días a la semana, por 40 minutos.	Independiente	Numero de sesiones.	Discreta.
Encuesta calidad de Vida SF 36	Instrumento utilizado para identificar el bienestar emocional y estado funcional de las personas.	Cuestionario autoadministrado valora 8 dimensiones	Dependiente	Escala asignada	Ordinal.
Peso	Peso de la persona medido	Medición realizada en impendaciometria	Dependiente	KG	Continua
Talla	Estatura de la persona	Medición realizada en tallimetro	Dependiente	Metros	Continua
IMC	Relación peso/talla ^{2}	Medición realizad en impedanciometria	Dependiente	Kg/m^2	Continua
Tejido Graso Total	Tejido graso corporal total	Medición realizada en impedanciometria	Dependiente	Porcentaje	Continua
Grasa Visceral	Tejido graso visceral	Impedanciometria	Dependiente	Porcentaje	Continua
Masa Muscular	Masa muscular corporal total	Medición realizada en impedanciometria	Dependiente	Porcentaje	Continua
Fuerza muscular	Capacidad neuromuscular de superar una resistencia externa o interna.	Medición realizada con dinamometría	Dependiente	Newton	Continua

NT proBNP (péptido natriuretico cerebral	Molécula inactiva resultante del clivaje de la pro hormona proBNP	Medición en sangre (laboratorio)	Dependiente	pg./ml	Continua
Distancia. 6WMT (caminata de 6 minutos)	Distancia recorrida en un terreno plano en un tiempo continuo de 6 min.	Medición realizada antes y después de las 15 sesiones de ejercicio. Valor absoluto	Dependiente	Metros	Continua.
Saturación de O_2. 6WMT (caminata de 6 minutos)	Grado de sat de la Hb con el O_2	Con oximetro de pulso durante los 6 min de la prueba.	Dependiente	Porcentaje	Continua.
PAS pico (Presión arterial sistólica pico)	Valor máximo de la presión arterial en sístole	Medición con tensiómetro durante la caminata de 6 minutos y ergoespirometria en los momentos establecidos	Dependiente	mmHg	Continua
Frecuencia Cardiaca max	Máximo número de latidos cardiacos alcanzados en la caminata de 6 min	Con telemetría durante los 6 minutos de la prueba	Dependiente	lpm	Continua

VO_2 pico (consumo de oxigeno pico)	Capacidad de absorber, transportar y consumir el oxígeno por unidad de tiempo	Valor del volumen de O_2 medido por ergoespirometria durante el máximo esfuerzo físico.	Dependiente	$ml.kg^{-1}.min^{-1}$	Continua.
VE/VCO_2 (equivalente ventilatorio de CO_2)	Equivalente ventilatorio	Medida en ergoespirometria	Dependiente	L/min	Continua
Duración prueba.	Tiempo duración de PECP	Se medirá la duración desde el inicio de la PECP hasta terminación (md o pacte)	Dependiente	Minutos	Continua.
PSE (Escala percepción subjetiva del esfuerzo)	Instrumento que valora la intensidad del esfuerzo que el individuo percibe al hacer ejercicio.	Se preguntara a cada paciente durante la caminata de 6 minutos, ergoespirometria y en cada sesión de ejercicio en los momentos establecidos	Dependiente	. 0-10 Muy suave a muy intenso.	Ordinal.
RER (cociente respiratorio)	Cociente respiratorio.	Medida en ergoespirometria	Dependiente		Continua.

VE Ventilación	Ventilación/min	Medida en ergoespirometria	Dependiente	Litros/min	Continua.
VO_2 al VT.	Consumo de O_2 al umbral V	Medida en ergoespirometria	Dependiente	$ml.kg^{-1}.min^{-1}$	Continua
EOV (ventilación oscilatoria del ejercicio)	Patrón oscilatorio en reposo que persiste por más del 60% en la prueba de ejercicio a una amplitud mayor al 15% de la media del descanso	Medida en ergoespirometria	Dependiente	Si/No	Nominal
Pico de W (pico de trabajo)	Carga de trabajo	Medida en ergoespirometria	Dependiente	Watts	Continua
$P_{ET}CO_2$	Presión Parcial CO_2. Medido al VT	Medida en ergoespirometria	Dependiente	mmHg	Continua.
Pulso de oxigeno	Consumo de oxigeno por latido cardiaco. Medida de eficiencia ventilatoria	Medido en ergoespirometria	Dependiente	ml/lat	Continua.
Saturación Oxigeno	Grado de saturación de la Hb con el O_2	Con oximetro de pulso durante Ergoespirometria	Dependiente	Porcentaje	Continua

FEVDi (fracción de eyección del ventrículo derecho indexado)	Fracción del volumen diastólico final que se expulsa con cada latido. Menor de 35% indicador de sobrevida en HAP	Medida en RM cardiaca	Dependiente	Porcentaje	Continua
VFDVDi (volumen de fin de diástole del ventrículo derecho indexado)	Cantidad de volumen en el VD al final de la diástole. Menor de 84 ml/m^2. predictor de mortalidad en HAP	Medida en RM cardiaca	Dependiente	ml/m^2	Continua.
GC derechoi (Gasto cardiaco derecho indexado)	Volumen de sangre expulsada por el ventrículo derecho por minuto. Mayor de $25ml/m^2$ indicador de sobrevida en HAP	Medida en RM cardiaca	Dependiente	ml/m^2	Continua.

Aspectos Estadísticos

En el plan de análisis se realizara una estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central de los resultados entre el antes y el después de los desenlaces: función ventricular, capacidad funcional, calidad de vida y composición corporal al igual que se realizara medición con effect size para establecer la magnitud de la diferencia entre el antes y el después de las variables mencionadas.

Aspectos Éticos

Esta investigación está basada en los tres principios ético básicos: respeto, beneficencia y justicia. El principal objetivo de esta investigación es recoger tan completa y precisa como sea posible la información de los pacientes, se preservara la confidencialidad de los datos en las diferentes operaciones como la recolección de datos, digitación, preparación de informes, envío de datos y divulgación. Las directrices de mantenimiento de la confidencialidad son aplicables tanto a la información almacenada en ordenadores magnéticos, como a la contenida en formas de papel.

El equipo investigador será responsable de guardar la confidencialidad de los datos obtenidos de las diferentes instituciones y asegurar la reserva de la información.

Todos los pacientes tendrán una explicación clara de la indicación, beneficios y posibles complicaciones referentes al procedimiento. Posteriormente se diligenciará el consentimiento informado que será firmado por el paciente (Anexo 1).

Este proyecto será radicado bajo la aprobación del Comité de Ética de la Fundación Clínica Shaio y de la Dirección de Posgrados Clínicos de la Universidad el Bosque. (Anexo 2,3)

Resultados

Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión a un grupo de 20 pacientes con hipertensión pulmonar se obtiene una muestra de dos pacientes de género femenino. Sus características se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Datos generales de la población.

Dato	Paciente 1	Paciente 2
Genero	Femenino	Femenino
Edad	34 a	55 a
IMC	19.8	26.6
Etiología HAP	Congénita	Congénita
Antecedentes patológicos	-HAP hace 5a -Falla cardiaca descompensada10/2015 -HUA 02/2016	-HAP hace 4a, -SAHOS -Dislipidemia
Antecedentes quirúrgicos	Cierre de CIA tipo ostium secundum 1997	Cierre CIA con amplatzer 2009 Herniorrafia inguinal derecha
Clase NYHA	II	I
Variables Hemodinámicas:		
PAP m (mmHg)	115	43
Resistencia Vascular Pulmonar	21.22 uw	9.5 uw
Presión Aurícula derecha	11	5
Gasto Cardiaco L/min	4.9	4.5
Ecocardiograma	FEVI 63% PSP 108 VD severamente dilatado Disfunción sistólica VD Insuficiencia Tricuspídea severa Insuficiencia Pulmonar moderada Septum IA desviado a la izquierda	FEVI 65% PSP 75 VD moderadamente dilatado Compromiso función sistólica Insuficiencia tricuspídea leve Septum IA con amplatzer

Tratamiento	- Diuréticos: hidroclorotiazida 25 mg/d, espironolactona 25 mg/d, furosemida 40 mg/d). - Monoterapia + Prostanoides (sildenafil,25 mcg/8h, iloprost5 mcg/3 h)	Monoterapia + Prostanoides (Iloprost 6 v/d, bosentán 125 mg c/12h)
Oxigeno suplementario	NO	NO
Actividad Física	Sedentaria	Poco Activo
Diagnósticos	-HAP severa, -Insuficiencia Tricuspídea severa	-HAP severa -SAHOS. -Insuficiencia Tricuspídea leve

HAP hipertensión arterial pulmonar, HUA: Hemorragia uterina anormal, CIA: comunicación interauricular, uw unidades wood, FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo, PSP: presión sistólica pulmonar VD: ventrículo derecho, septum IA: septum interauricular

Las pacientes continuaron su medicación de forma habitual, el iloprost se indicó por neumología, dos horas antes del inicio de las sesiones de ejercicio. Al final de cada sesión realizaban ejercicios de entrenamiento respiratorio, los cuales se recomendaba siguieran en casa, tres veces a la semana. La paciente número uno termina las sesiones de ejercicio sin presentar sincopes, arritmias o dolor torácico, refirió una puntuación promedio en la PSE de 1-2 y en las últimas semanas de 3-4. Presentó cefalea leve en una ocasión, fatiga de miembros inferiores en cuatro oportunidades, lumbalgia y otalgia leve en una oportunidad, síntomas que no limitaron el ejercicio. El requerimiento de oxigeno por saturación menor al 80% fue necesario en la sesión número 4,14,19,33 sin presentar cambios en la FC, con PSE de 1-2, por lo que no se ajustó la carga, en las sesiones 11, 27, 28, 35, 36 se presentó desaturación, superando la FC umbral, requiriendo ajuste de la carga, en la sesión número 16, por síntomas de adaptación a la altura, (fatiga, dolor miembros inferiores, hiporexia) al llegar de vuelo Cartagena – Bogotá, cinco h antes de iniciar la sesión, se decide disminuir carga e iniciar requerimiento de O_2, en la sesión 26 se inició O_2 por PSE elevada y cianosis central, no presentaba desaturación. La paciente número dos completa las sesiones sin

presentar eventos adversos, refirió una puntuación promedio de PSE, en las primeras ocho semanas de 2-4 y en la últimas cuatro semanas de 1-2 como síntomas refirió mareo y cefalea en un oportunidad, los cuales no limitaron el ejercicio. No presento episodios de desaturación que requirieran oxígeno, en las sesión 23 requirió ajuste de carga por superar la FC umbral y síntomas. En las sesiones 25, 26, 28, 34, 36 presento elevación de la FC umbral al final del ejercicio, con PSE de 2-3, no se realizó ajuste de carga. Ver Anexos 5 y 8

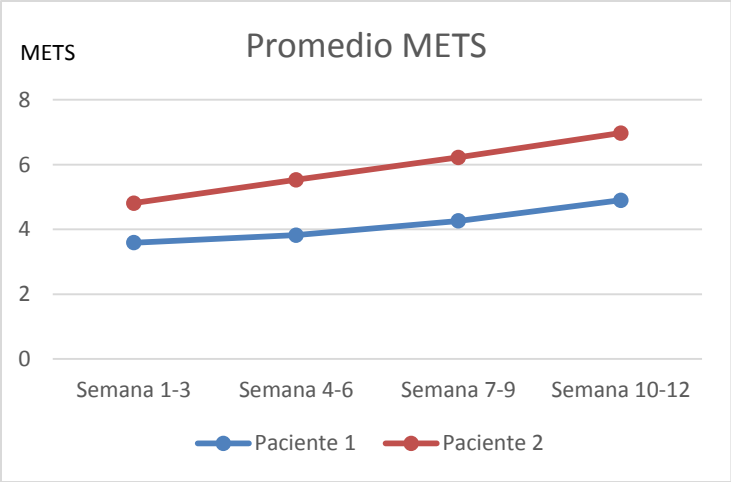
A partir de la sesión 18 se inició el ejercicio de fuerza complementario al ejercicio aeróbico, en la paciente número uno la RM fue de 8 lb, en la paciente número dos de 7 lbs, se trabajó con el 40% de la RM (3 lbs) utilizando pesos libres en 3 ejercicios diferentes de 3 series x 10 repeticiones, total de sesiones 10. En ninguna de las dos pacientes se presentaron eventos adversos, en la paciente número uno la FC promedio fue de 85 lpm en ninguna sesión se superó la FC umbral, la presión arterial sistólica promedio fue de 96 mmHg y diastólica de 60 mmHg, en la paciente número dos la FC promedio fue de 92,3 mmHg la PAS 126 mmHg PAD 66 mmHg no presento eventos adversos. Ver anexos 6 y 9.

Desde la semana número cinco se iniciaron las sesiones de ejercicio ambulatorio al aire libre, con la paciente número uno, se decidió realizar supervisión médica para mejorar la adherencia y motivación a las mismas, realizo el 62% (5) de las sesiones con PSE promedio de 2, la paciente número dos realizo el 100 % de las sesiones (8) con PSE promedio de 1-2. Ninguna paciente presento eventos adversos. Ver anexos 7 y 10.

Al inicio del estudio se encontró infradesnivel del segmento ST de la paciente número uno el cual es cambio de su hipertensión pulmonar no ha enfermedad coronaria, se mantuvo durante las sesiones de ejercicio, no presento arritmias, variaciones en segmento ST.

Paciente dos no presento alteraciones electrocardiográficas en las 36 sesiones de ejercicio. A partir de la semana tres se iniciaron las charlas educativas, realizadas por especialistas en Medicina del Deporte, Neumología y Psicología con adherencia del 100 % (7 sesiones) por parte de las pacientes. Se mencionan los temas tratados en el anexo 11.

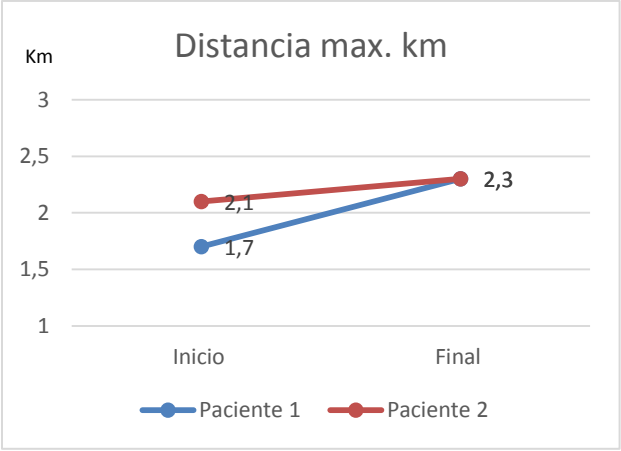
Figura 5. Comparación individual del promedio de Mets alcanzados cada 3 semanas por la población en ejercicio supervisado.



La velocidad e inclinación de la banda se modificaron progresivamente, según la adaptación al ejercicio y rangos de seguridad de FC de las pacientes (119 lpm y 128 lpm). Se puede observar en la figura 5 el promedio de METS alcanzados cada tres semanas, con un aumento progresivo en ambas pacientes hasta alcanzar un promedio de 4.9 Mets (delta 1.31) en la paciente uno y de 6.97 (delta 2.16) en la paciente número dos. En la paciente dos a pesar de iniciar con una velocidad de 4,5 km/h promedio en las semanas 1-3, se decide a partir de la semana cuatro, aumentar la carga a expensas de inclinación con el fin de lograr una mayor tolerancia al ejercicio.

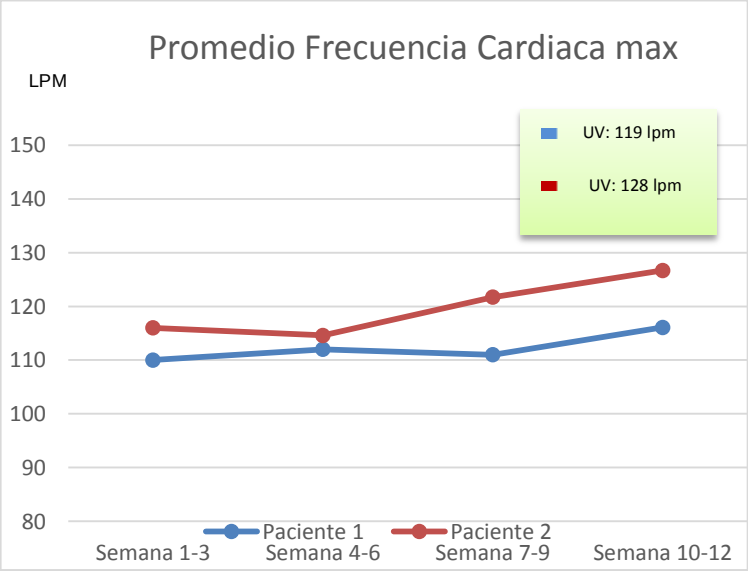
En la figura 6 se observa la distancia mínima y máxima recorrida por las pacientes durante el estudio.

Figura 6. Comparación individual de la distancia máxima recorrida (Km) al inicio y final del protocolo de ejercicio por las pacientes.



La frecuencia cardiaca aumento en cada etapa, conforme aumentaba la intensidad del ejercicio en cada sesión. La FC máxima en promedio cada 3 semanas aumento a lo largo del protocolo de ejercicio como se puede ver en la figura 7, como límites se disponía la FC umbral de ambas pacientes.

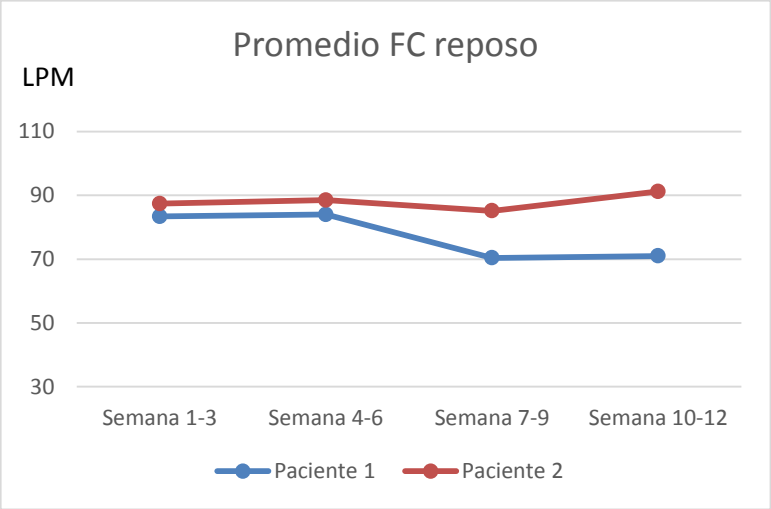
Figura 7. Comparación individual del promedio de la frecuencia cardiaca máxima (FC max) de cada 3 semanas por la población, en ejercicio supervisado.



En cinco sesiones la paciente uno presentó hipoxemia con saturación menor 80%, superando la FC umbral, requiriendo ajuste de la carga. La paciente dos en la sesión 23 requirió ajuste de carga por presentar síntomas y superar la FC umbral y en cinco sesiones de las últimas tres semanas la paciente presenta elevación de la FC umbral al final del ejercicio, con PSE de 2-3. Por una mayor tolerancia al ejercicio no requirió disminución de la intensidad.

La frecuencia cardiaca de reposo se tomó luego de 10 min de relajación y quietud, antes de iniciar la sesión de ejercicio. Se observó en la paciente uno, a partir de la semana número siete, tendencia a disminuir, evidenciando una diferencia entre las primeras y últimas semanas del protocolo (delta 16.4 lpm) Figura 8. No existió modificación de los medicamentos durante el protocolo de estudio.

Figura 8. Comparación individual del promedio de cada 3 semanas de la frecuencia cardiaca de reposo en la población antes de iniciar el ejercicio supervisado



La presión arterial sistólica aumento en cada etapa del ejercicio con progresión de la intensidad, la paciente número 1 presento aumento de 4-6 mm Hg promedio por sesión, al

comparar la progresión semanal se puede observar que la PAS máxima permanece con poca variación. La paciente número dos presento aumento de 42 mmHg promedio por sesión de la PAS, con el aumento de la intensidad. Con la progresión del ejercicio semanal la PAS max aumenta como se muestra en la gráfica. En ambas pacientes la PAD no presento mayor variación con cambios de 2- 4 mmHg en cada sesión. Ver Figura 9.

Figura 9. Comparación individual del promedio de la presión arterial sistólica (PAS) pico y diastólica pico (PAD) alcanzadas cada 3 semanas en la población durante el ejercicio supervisado

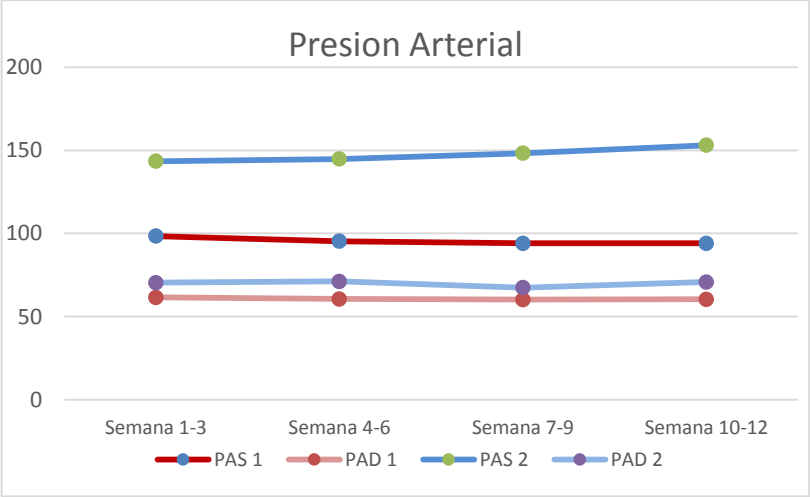


Tabla 3. Medición de las variables composición corporal, NT proBNP, fuerza, caminata de 6 minutos, prueba de aptitud, prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) y RM cardiaca antes y después de protocolo de ejercicio.

Variable	Paciente 1			Paciente 2		
	Antes	Después	Delta	Antes	Después	Delta
COMPOSICION CORPORAL						
Peso (kg)	50,9	54,5	3,6	72	70,5	1,5
IMC (Kg/m2)	19,8	21,3	1,5	26,6	25,9	0,7
Cintura (cm)	69,5	71	1,5	86	81,3	4,7
Tejido Graso total (%)	29,6	32,6	3	35,5	38,2	2,7
Grasa Visceral (%)	4	4	0	7	7	0
Masa Muscular (%)	26,5	26,4	0,1	28,3	26,4	1,9
Fuerza (N)	19	22	3	22	24	2
NT proBNP (pg/ml)	1530	0,03	1529,97	126,2	108,5	17,7
Prueba de Aptitud (rep)	8	15	7	10	15	5
CAMINATA 6 MIN						
Distancia (m)	416,5	501,17	84,67	580	561,5	18,5
Sat O_2 min (%)	80	79	1	92	89	3
Fc pico (lpm)	151	141	10	135	125	10
PAS pico (mmHg)	60	120	60	162	160	2
PECP						
VO_2 pico absoluto (ml/ min)	656	704	48	1501	1458	43
VO_2 pico relativo (ml/kg/min)	12,9	12,9	0	21	20,7	0,3
VO_2 pico predicho (%)	39	41	2	97	95	2
VE/VCO_2 l/min	39,2	35,8	3,4	49,2	43,7	5,5
Duración (min)	8:40	11:30	3:10	15:10	22:10	7:00
PSE (0-10)	4	3	1	10	3	7
VE (l/min)	47	42	5	91	82	9
VO_2 al VT (ml/kg/min)	12,7	10,3	2,4	11,2	18,4	7,2
EOV	no	No		No	No	
Pico de W (Watts)	62	84	22	167	257	90
$PetCO_2$ (mmHg)	28	27,45	0,55	21,2	21,9	0,7
Pulso de O_2 (ml/latido)	4,3	5,1	0,8	10	9,2	0,8
Delta Pulso de O_2 (ml/latido)	0	1.8	1.8	7.3	5.5	1.8

Saturación de O_2 minina	79	87	8	92	90	2
FC pico (lpm)	153	147	6	150	158	8
RER	1,18	1,08	0,1	1,02	1,07	0,05
PAS pico (mmHg)	120	110	10	186	184	2
Variable	Paciente 1			Paciente 2		
RMN CARDIACA						
FEVDi %	36,38	56,5	20,12	56,70	40,23	16,47
VFDVDi ml/m2	97,1	107,70	10,6	85,29	86,25	0,96
VFSVDi ml/m2	61,74	46,83	14,91	36,93	51,55	14,62
VFDVIi ml/m2	52,6	78,4	25,8	74,89	77,35	2,46
VFSVIi ml/m2	16,54	18,10	1,56	20,39	23,22	2,83
Vol sistólico i VI ml/m2	36.13	60.36	24.23	54.49	54.13	0.36
FE VIi %	68.6	76.93	8.33	72.7	69.98	2.72
GC izquierdo i l/m2/min	2.08	3.67	1.59	3.56	3.83	0.27
Volumen sistólico i VD ml/m2	35.32	60.8	25.48	48.36	34.70	13.66
GC derecho i l/m2/min	2.04	3.70	1.66	3.16	2.45	0.71

IMC (índice de masa corporal), N (newton), Sat de O_2, (saturación de oxigeno), NT proBNP, (pro hormona N-terminal del péptido natriuretico cerebral), Rep (repeticiones) Fc pico (frecuencia cardiaca pico), PAS pico (presión arterial sistólica pico) VO_2 al VT, (consumo de O_2 al umbral ventilatorio), VO_2 pico abs (consumo de O_2 pico absoluto) VO_2 pico rel (consumo de O_2 pico relativo), VE/VCO_2 (equivalente ventilatorio de CO_2), EOV (ventilación oscilatoria del ejercicio), $PetCO_2$ (presión parcial CO_2), RER (cociente respiratorio), Pico de W (pico de trabajo), PSE (percepción subjetiva del esfuerzo, , FEVDi (fracción de eyección del ventrículo derecho indexado) , VFDVDi (volumen de fin de diástole del ventrículo derecho indexado), Vol sistólico i VD (volumen sistólico ventrículo derecho indexado) GC derecho i (Gasto cardiaco derecho indexado).

Se realiza la comparación de las variables enunciadas antes y después del protocolo de ejercicio de 12 semanas. Respecto a cambios en la composición corporal de la paciente uno, se muestra un aumento de 3,6 kg de peso y 3 % de porcentaje graso, el porcentaje de musculo (26,4%) y grasa visceral (4%) se mantiene igual, el IMC se establece en rangos normales de peso (19,8-21,3) la paciente dos presenta una disminución de su peso en 1.5 kg, el perímetro de cintura disminuyo 4.7 cm y el % de grasa aumento 2.7 %, su IMC disminuyo en 0.7Kg/m_2, pero sigue en parámetros de sobrepeso. El tamaño del efecto para las variables composición corporal fue pequeño.

Tabla 4. Tamaño del efecto del tratamiento en las variables de capacidad funcional, función ventricular, fuerza y calidad de vida.

Effect Size	Variable	*d* Cohen
Mediano	VE/VCO2	0.70
	Pico de W	-0.6
	GC derecho	-0.56
	Duración PECP	-0.58
Grande	Fuerza	-1.3
	NT proBNP	1.09
	Fc pico en caminata 6 min	0.88
	Prueba de aptitud	-6
	Componente Mental	-8.5
	Componente físico	-3,74
	Función Física	-9
	Rol Físico	-3.0
	Dolor Corporal	-1.0
	Vitalidad	-2,23
	Función Social	-4,25
	Rol Emocional	-5.0
	Salud Mental	-1.05

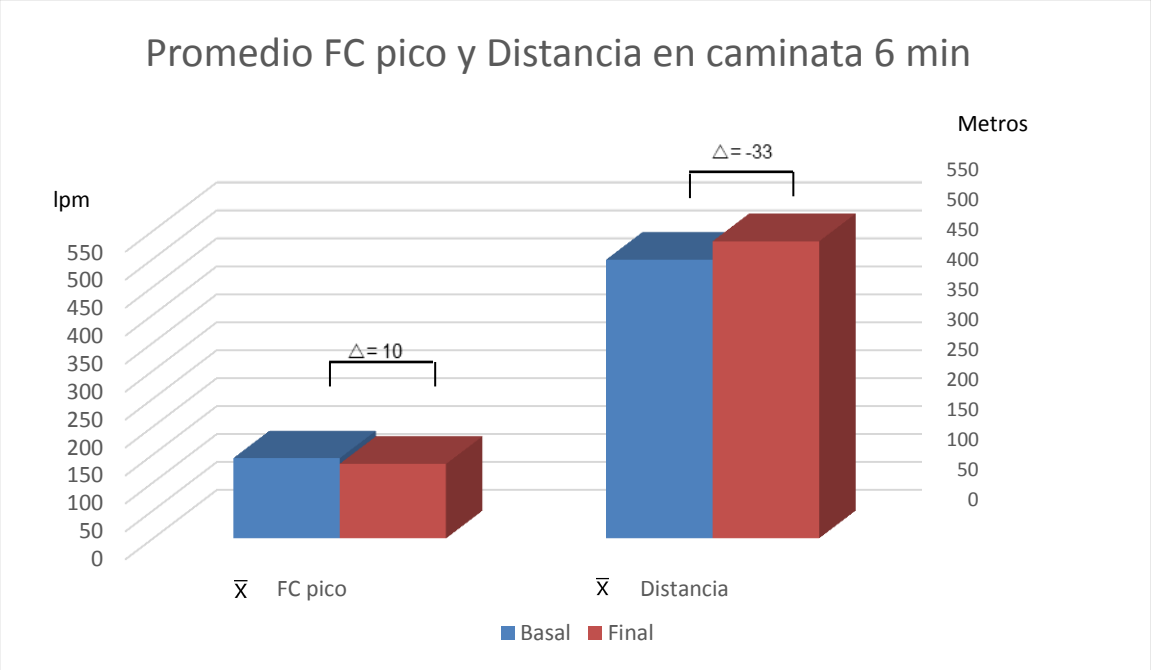
Effect Size: Pequeño 0.2. Mediano 0.5. Grande > 0.8. NT proBNP, (pro hormona N-terminal del péptido natriuretico cerebral) VE/VCO_2 (equivalente ventilatorio de CO_2). Pico de W (pico de trabajo). Fc pico (frecuencia cardiaca pico), GC derecho i (Gasto cardiaco derecho indexado).

La fuerza aumento en las dos pacientes en 3 y 2 N respectivamente, el NT proBNP disminuyó considerablemente en la primer paciente en 1529.97 pg/ml y en la segunda 17.7 pg/ml. En la prueba de aptitud existió mejoría en las repeticiones realizadas en 30 segundos en las dos pacientes mejorando en 7 repeticiones la primer paciente y en 5 repeticiones la segunda paciente. Al establecer la magnitud del efecto del programa de rehabilitación con effect size, la fuerza (-1.3), el NT proBNP (1.09) y la prueba de aptitud muscular (-6) obtuvieron un tamaño de efecto grande. Ver tabla N. 4

En la caminata de 6 minutos se mostró mejoría en la distancia recorrida en la primer paciente al recorrer 84,67 metros más respecto a la primer prueba, disminuyeron la

saturación (1 %) y FC pico (10 lpm), la PAS pico aumento 60 mmHg. Como cambios electrocardiográficos se presentó infradesnivel del segmento ST en cara inferior durante la actividad que luego recupero en reposo. La segunda paciente disminuyo su distancia de recorrido (18.5 m), FC pico (10 lpm) y saturación de O_2 (3%) durante la actividad. La PAS pico aumento en 2 mmHg, no presento cambios en el electrocardiograma. La magnitud del tamaño del efecto del programa de ejercicio fue grande para la variable frecuencia cardiaca pico (0.88) con un delta promedio de 10 lpm y para la variable distancia mejoro con un delta promedio de -33m pero el tamaño del efecto fue pequeño (-0.3). Figura 10. En ninguna de las dos pacientes se presentaron eventos adversos.

Figura 10. Comparación del promedio FC pico y distancia alcanzados en la caminata de 6 minutos antes y después del protocolo de ejercicio supervisado



Comparación del promedio de la frecuencia cardiaca pico (Fc pico) y distancia en la caminata de 6 minutos alcanzados antes y después de 12 semanas de ejercicio supervisado. △ Fc=10 lpm, △ Distancia = -33m.

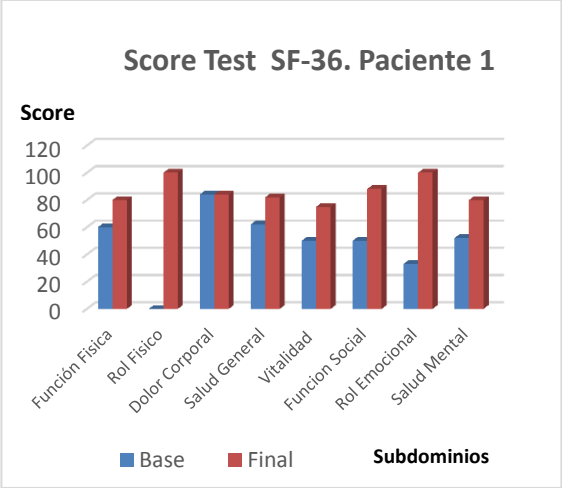
La prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) realizada a la primer paciente fue maximal en los dos test, por cociente respiratorio (1.18-1,08) frecuencia cardiaca (153-147 lpm) y

VO_2 pico (12.9, 12.9 ml/kg/min). Al comparar las pruebas se observó mejoría en el VO_2 pico absoluto (48 ml/min), VO_2 pico predicho (2%), VE/VCO_2 (3.4 L/min), pulso de oxígeno (0.8 ml/min), delta pulso de O_2 (1.8 ml/lat) percepción subjetiva del esfuerzo (1 punto), duración de la prueba (3 min 10 seg) y pico de trabajo (22 Watt). No se presentó ventilación oscilatoria (EVO). Se observó disminución en la VE (5 l/min), la PetCO2 (0.55 mmHg) y VO_2 al VT (2.4 ml/kg/min) respecto a la primer prueba. Como variable hemodinámica la PAS presento un descenso en 10 mmHg, la saturación mínima aumento 8% durante la prueba (no requirió O_2 suplementario). En el seguimiento electrocardiográfico en reposo y ejercicio presentó infradesnivel del segmento ST de cara inferior que retornó a la línea de base en la recuperación. Extrasístoles ventriculares aisladas se presentaron en recuperación en la última prueba. En la paciente número dos, los test cardiopulmonares fueron submaximales por cociente respiratorio (1.02-1.07) y VO_{2pico} (21-20.7). Se observó aumento en el $P_{ET}CO_2$ (0.7 mmHg), VO_2 al VT (7.2 ml/kg/ min), pico de trabajo (90 Watts), duración de la prueba (7 min) y percepción subjetiva del esfuerzo (7 puntos). No se presentó ventilación oscilatoria (EVO). Disminuyeron la VE (9 l/min), el VO_2 absoluto (43 ml/min), el VO_2 pico predicho (2%), el VE/VCO_2 al VT (5.5 L/min), el pulso de oxigeno (0.8 ml/latido), delta pulso de O_2 (1.8 ml/latido) la PAS pico (2 mmHg) y la saturación mínima en ejercicio (2%). Como cambios electrocardiográficos se presentó bradicardia sinusal y trastorno difuso en la repolarización en reposo, durante el ejercicio y recuperación no se presentaron cambios significativos. Al establecer la magnitud del efecto del programa de rehabilitación el VE/VCO_2 (0.70), pico de trabajo (-0.6) y duración de la prueba (-0.58) obtuvieron un tamaño mediano. Ver tabla N 4.

En la RM cardiaca se observa que en la paciente número uno en las medidas del ventrículo derecho, aumento la FEVDi (20.12% /m^2), el VFDVDi (10.6 ml/m^2), el volumen sistólico

indexado (25.48 ml/m^2) y el gasto cardiaco indexado (1.66 l/m^2/min). Disminuyo el VFSi (14.91 ml/m^2).Respecto al ventrículo izquierdo, aumento FEVDi (8.33 %/m^2), el VFDVIi (25.8 ml/m^2), el volumen sistólico indexado (24.23 ml/m^2), el VFSVIi (1.56 ml/m^2) y el gasto cardiaco indexado (1.59 ml/min/m^2). En la paciente número dos, luego de 36 semanas de ejercicio, se observa que en el ventrículo derecho disminuyo la FEVDi (16.47%/m^2), el volumen sistólico indexado (13.66 ml/m^2) y el gasto cardiaco indexado (0.71 L/min/m^2). Aumento el VFSVDi (14.62ml/m^2) y el VFDVD (0.96 ml/m2). En las medidas del VI, presento una ligera disminución en la FEVIi (2.72%/m^2), el volumen sistólico indexado (0.36 ml/m^2) y el gasto cardiaco izquierdo indexado (0.27 L/ min/m^2.). Aumento el VFSVIi (2.83ml/m^2) y el VFDVIi (2.46 ml/m^2). El tamaño del efecto del programa de ejercicio fue mediano para la variable gasto cardiaco derecho indexado (-0.56).Ver tabla N.4

Figura 11 y 12. Comparación individual del score basal y final sobre los subdominios de la encuesta calidad de vida SF-36 en las pacientes



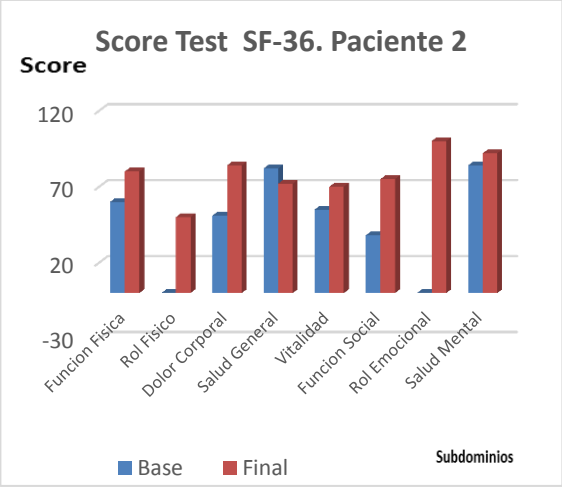
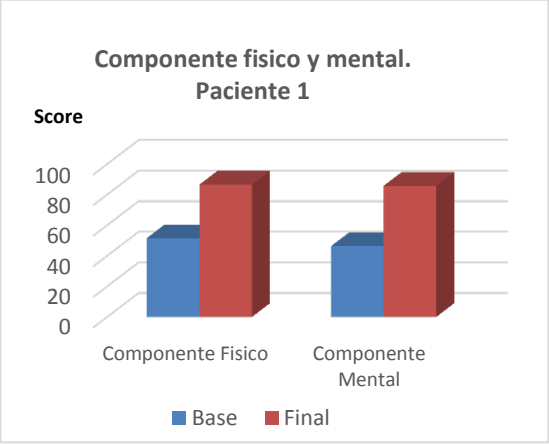
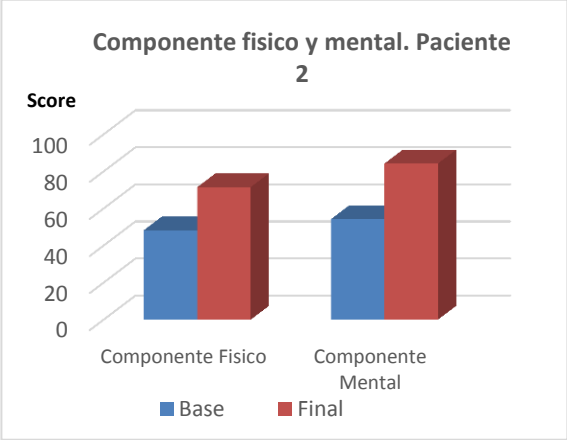


Figura 13 y 14. Comparación individual del score basal y final del componente físico y mental de la encuesta calidad de vida SF-36 en las pacientes.





Luego de realizar la encuesta de calidad de vida SF-36 (anexo 12) antes y después del ejercicio se observó en la paciente uno mejoría en el score de los subdominios función física (20), rol físico (100), salud general (20), vitalidad (25), función social (28), rol emocional (67) y salud mental (28). Mejoro el score del componente físico (35) y el score del componente mental (39.5). Figura 11,13. La paciente numero dos mejoro el score en los subdominios función física (20), rol físico (50), dolor corporal (23), vitalidad (15), función social (37), rol emocional (100) y salud mental (8). Se observó mejoría en el score del componente físico (23.25) y componente mental (30). Figura 12 y 14. Al establecer la magnitud del efecto del programa de rehabilitación con effect size, tanto el componente físico y mental como la mayoría de subdominios (excepto salud general) obtuvieron un tamaño grande ver tabla N. 4

Eventos adversos

No se presentaron eventos adversos en las sesiones de ejercicio supervisado, ambulatorio o sesiones de fuerza en las dos pacientes.

Discusión

Como hallazgos importantes de este estudio después de realizar un protocolo de ejercicio de 12 semanas 3 veces por semana a pacientes con hipertensión arterial pulmonar a una altura de 2640 msm se observo

1. En las dos pacientes una mejoría en la calidad de vida, al aplicar el test SF-36 versión en español, incrementando el score de los componentes físico y mental. También se observó una mejoría en la fuerza, prueba de aptitud muscular, biomarcador NT proBNP y FC pico en la caminata de 6 min, luego de medir el tamaño del efecto de la rehabilitación.
2. Incremento progresivo de los Mets en cada paciente, mejorando el promedio de Mets cada tres semanas hasta completar las 12 semanas de ejercicio supervisado, al compararlo al inicio y final, la paciente uno mejora en 1.31 Mets y la paciente dos 2.16 Mets (primeras tres semanas vs últimas tres semanas de ejercicio). También se observó en la paciente uno al realizar el promedio de la FC de cada tres semanas descenso en la FC de reposo comparada con el inicio, delta de 16.4 lpm
3. Luego de completar 12 semanas de ejercicio supervisado y 36 sesiones, no se presentaron eventos adversos en ninguna de las dos pacientes que limitaran su ejercicio o su continuidad en el estudio.

Calidad de vida

Es conocido que los pacientes con HTP experimentan por su reducida capacidad de ejercicio un compromiso en su calidad de vida, con importantes limitaciones físicas y psicológicas, presentando trastornos de depresión y ansiedad, como lo manifiestan los estudios de Lowe y Verma [37,38]. En los últimos años se ha visto en la rehabilitación pulmonar, como terapia no farmacológica, una mejoría en los síntomas debilitantes de las enfermedades pulmonares crónicas, como la HAP [39,40]. Motivo por el cual en programas de ejercicio de hipertensión pulmonar cada vez más, se ha decidido evaluar este aspecto. En el presente estudio, se observa una mejoría en la mayoría de subdominios (7 de 8 subdominios) en el test SF-36, haciendo que la medición de los score de los componentes tanto físico como mental evidencien una notable mejoría luego de realizar la rehabilitación. Al compararlo con otros estudios, se observa un resultado similar al encontrado por Chan y cols [30] en el que se determinó el efecto de un programa de ejercicio a 10 mujeres con HTP por 10 semanas, como resultado se evidencio un cambio significativo en 6 de los 8 subdominios ($P < .050$) del test SF-36. Mereles y cols encontraron una adecuada tolerancia al ejercicio y mejoría en el score de 7 subdominios de calidad de vida, luego de realizar a 15 pacientes un protocolo de ejercicio supervisado durante tres semanas y ejercicio ambulatorio por 12 semanas, de caminata y bicicleta, a una intensidad de 60-80% de la FC pico, cinco veces por semana [27]. Resultados similares se hallaron en el estudio de Gruning, donde 58 pacientes con HTP severa, mejoraron en 7 subdominios del test SF-36, luego de realizar un programa de ejercicio similar al de Mereles y cols por 15 semanas [41]

En el metanalisis de Yuan y cols [42] que incluyó ensayos clínicos y estudios observacionales de rehabilitación pulmonar hasta octubre del 2014, se analizó la calidad de

vida antes y después de 15 semanas de ejercicio. Se describió una mejoría en el score total del test SF-36, en promedio de 6.6 puntos en cuatro estudios observacionales (p=0,0001), donde el funcionamiento físico mejoró en promedio 10.4 puntos, el rol físico en promedio 12.1 puntos, el funcionamiento social en promedio 11.6 puntos, y el rol emocional mejoro en promedio 14.3 puntos. No hubo cambios en el dolor corporal, percepción de salud general, vitalidad y salud mental, resultado similar al de nuestro estudio en el que la paciente uno no presento cambios en el subdominio dolor corporal y la paciente dos no presento mejoría en percepción de salud general.

En el estudio dirigido por Nagel [36] a 35 pacientes con hipertensión pulmonar tromboembolica crónica no operable (HTPTEC) se demostró mayor tolerancia al ejercicio y mejoría en los subdominios vitalidad (p 0.03) y funcionamiento físico (p 0.041), luego de un entrenamiento supervisado por 15 semanas. Al igual Babu y cols [43] también demostraron una reducción del 40% de la suma de los score de los componentes tanto físico (P<0.013) como mental (P< 0.027) en sus trabajos.

Se puede analizar en los diferentes estudios, como el subdominio funcionamiento físico es el que presenta mejor score al ser comparado con los otros subdominios del test SF-36, resultados similares con los encontrados en nuestro estudio siendo la función física el subdominio con mayor magnitud de efecto (-9). Resultados en los que se puede inferir que el entrenamiento físico en pacientes con HAP proporciona efectos psicológicos y físicos beneficiosos, que conducen a una mejor calidad de vida en estos pacientes.

Entrenamiento de Fuerza

En pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, se presentan alteraciones microcirculatorias que afectan el tejido no pulmonar, incluyendo el músculo esquelético,

[44] lo que afecta aún más la disponibilidad de oxígeno en las fibras musculares contribuyendo a una mayor intolerancia al ejercicio [45]. De hecho, se habla de una "miopatía generalizada" en los pacientes con HAP, caracterizada por atrofia y disfunción muscular [46].

En los casos expuestos, las pacientes mejoraron en la fuerza de miembros superiores al realizar el control pos entrenamiento en 3 y 2 N respectivamente al ser medidas con el dinamómetro manual y presentaron un tamaño de efecto grande. En la literatura existen pocos estudios que evalúen la fuerza, luego de un programa de ejercicio en hipertensión pulmonar, sin embargo se destaca el estudio de Man y cols [47] encontrando una mejoría de la fuerza en 13% (p= a 0.005) y resistencia a la fuerza 34% (p=0.001) del musculo cuádriceps, en 19 pacientes luego de un programa de ejercicio supervisado por 12 semanas, al igual describió un aumento en la capilarización muscular y actividad enzimática oxidativa principalmente de las fibras tipo I .

Varios programas de ejercicio se han combinado con entrenamiento respiratorio, uno de ellos lo desarrollo Kabitz y cols en el 2013 [48], cuyo fin era medir la fuerza de los músculos respiratorios mediante TwMo (medición de la presión de la boca en contracción nerviosa frénica) técnica neurofisiológica no invasiva que refleja la actividad de los músculos respiratorios. El protocolo de ejercicio, consistió en sesiones de ejercicio siete veces/ semana en bicicleta y caminata asociado a ejercicios respiratorios cinco veces/ semana, inicialmente supervisado en hospital luego ambulatorio por 15 semanas. Como resultado se obtuvo una mayor presión TwMo (0.86-1.27kPa) al finalizar el estudio reflejando mayor fuerza de los músculos inspiratorios luego del programa de ejercicio.

Recientemente González-Saiz y cols [49] publicaron un estudio con 20 pacientes con HTP tromboembolica en el que evaluaron la potencia muscular pico (watts) en "bench y leg

press” de grandes grupos musculares luego de un programa de ejercicio de resistencia tres veces a la semana y ejercicio aeróbico en bicicleta cinco veces a la semana por ocho semanas. La carga fue submaximal ajustada semanalmente con el fin de minimizar eventos adversos. Como resultados mejoro la potencia muscular pico en bench press (delta 53W $p<0.001$) y leg press (166W $p<0.001$), adicional mejoro el VO_{2pico} (delta de 2.6ml/kg/min $p<0.001$). Es de anotar que este estudio es de los estudios que se ha realizado en menos semanas.

En nuestro estudio se realizó una combinación de ejercicio aeróbico, entrenamiento de resistencia de grupos musculares individuales utilizando bajos pesos y entrenamiento respiratorio. Protocolo similar al hecho en varios estudios [27,29, 34, 117, 118] en los cuales la prescripción de fuerza siguió el principio de % de una repetición máxima (RM) en rango de 50-75%para fuerza y 30-40% para resistencia a la fuerza.

En la prueba de aptitud muscular “sentarse-levantarse de una silla”, aumento en siete repeticiones la paciente uno y en cinco repeticiones la paciente dos luego de 12 semanas de ejercicio supervisado, obteniendo un tamaño del efecto grande, indicando una mejoría en resistencia aeróbica, equilibrio, agilidad y resistencia muscular principalmente en miembros inferiores, las cuales son necesarias para realizar actividades de la vida diaria en forma segura e independiente muchas veces limitadas en pacientes con hipertensión pulmonar [17,50]. Estas pruebas se han realizado para evaluar la aptitud muscular en personas mayores y pacientes con enfermedades pulmonares crónicas principalmente en EPOC [51,52]. En el estudio de Gonzales-Saiz L se aplicó una derivación de esta prueba midiendo el menor tiempo para realizar 5 repeticiones de sentarse y levantarse de la silla en pacientes con HAP, encontrando una mejoría significativa de -2 seg ($p = 0.001$) en el grupo de ejercicio respecto al grupo control. [49]

Determinar los beneficios de una intervención sobre la fuerza y resistencia muscular de pacientes con HAP es clínicamente relevante dado que la limitada capacidad de ejercicio no solo se explica por la alteración hemodinámica pulmonar sino también por su debilidad muscular periférica.

Tolerancia al Ejercicio

Se mejoró la tolerancia al ejercicio por parte de las pacientes al aumentar los Mets de las sesiones de ejercicio en promedio de cada tres semanas, con un aumento progresivo en ambas pacientes hasta alcanzar un promedio de 4.9 Mets (delta 1.31) en la paciente uno y de 6.97 Mets (delta 2.16) en la paciente número dos. En el estudio se manipulo la velocidad e inclinación de la banda para aumentar los Mets en cada sesión. Algo similar cuantifico Talwar, al evaluar la progresión de la velocidad e inclinación de la caminadora durante 36 semanas de ejercicio en pacientes con HP (Hipertensión Pulmonar) mostrando mejoría en el 88.9 % de los pacientes, respecto a la velocidad (1,3 mph) e inclinación de la banda (2,18 mph). [53]

Durante las sesiones de ejercicio, se presentó una adecuada respuesta cronotrópica en cada sesión y a lo largo del entrenamiento en las dos pacientes. La FC al umbral ventilatorio (VT) se consideró como la FC límite en cada sesión. Se observó que la presión arterial sistólica, (PAS) aumento en cada etapa y a lo largo del entrenamiento con progresión de la intensidad, principalmente en la paciente dos. En la paciente uno la respuesta de la presión arterial sistólica, fue casi plana durante el entrenamiento, como razones se encuentra un mayor compromiso hemodinámico, menor fracción de eyección VD, menor gasto cardiaco, mayor RVP e ingesta de antihipertensivos tipo diuréticos como terapia complementaria de su hipertensión pulmonar.

Frecuencia Cardiaca de reposo

Se ha descrito como los pacientes con HAP que tienen una elevada poscarga del VD, presentan un volumen sistólico menor, lo que desencadena una mayor activación adrenérgica, generando un mayor cronotropismo en reposo, afectando desfavorablemente la remodelación ventricular derecha [54]. Razón por la cual, una disminución de la FC de reposo podría mejorar la función del VD al prolongar la duración relativa del volumen diastólico. Esto permitiría una mejor perfusión coronaria al miocardio hipertrofiado e hipoperfundido conduciendo a una mejor función sistólica del VD. En nuestro estudio la paciente uno presento disminución en la frecuencia cardiaca de reposo a partir de la séptima semana de ejercicio supervisado, en un promedio de 83.4 lpm en las primeras tres semanas a 71 lpm en las últimas tres semanas de ejercicio (delta 16.4 lpm). Por lo que se establece un pronóstico favorable, según la FC umbral de reposo < de 75 lpm, hallada por Hildenbrand en pacientes con HAP e HAPTEC [55]. Henkens establece como un pronóstico adverso una FC umbral de reposo entre 82-87 lpm en pacientes sin tratamiento y 92 lpm en pacientes con tratamiento [56].

En el estudio de Gruning y cols [27] en el que se evaluó un programa de ejercicio en 183 pacientes con HP de diferente etiología se describió una reducción significativa de la FC de reposo (78+/-14 a 75+/-9) p <0.001, pudiendo ser una adaptación al ejercicio, aumentando la respuesta parasimpática y reduciendo la simpática del SNA. Se deben realizar más estudios que evalúen la FC de reposo posterior a un programa de rehabilitación con ejercicio en estos pacientes para definirlo como factor pronostico.

Composición corporal

En las medidas de composición corporal la magnitud del efecto fue pequeña sin embargo al realizar la comparación antes y después se observa en la paciente uno, aumento del

porcentaje graso y de peso con IMC en rangos normales sin variación de su % muscular, se piensa más en un proceso de adaptación al ejercicio, al salir de su vida sedentaria. Desde hace seis meses ha presentado variación en su peso con perdida y aumento de +/- 3kg, por descompensación de su falla cardiaca y hospitalizaciones prolongadas generando un estado de estrés catabólico por su enfermedad, que ha ido estabilizándose conforme mejora sus hábitos nutricionales, control de líquidos y buena adherencia a los tratamientos.

La paciente número dos ingreso al protocolo de ejercicio con sobrepeso y dislipidemia, en las mediciones de control, aumentó el % graso sin variación de % masa muscular, persiste sobrepeso con IMC de 25.9 y aumentaron los valores de colesterol LDL (mayor a 190) y total (mayor a 290) motivos por los que se decidió iniciar tratamiento con estatinas.

Es de anotar que al iniciar el protocolo de ejercicio las pacientes recibieron una valoración nutricional en la que se recomendó hábitos de vida saludable y adecuadas conductas alimentarias.

Especialistas en hipertensión pulmonar y la Asociación Americana del Corazón (AHA) recomiendan a los pacientes con hipertensión pulmonar seguir parámetros nutricionales para mejorar la progresión de la enfermedad, disminuir factores de riesgo y mejorar la adherencia a tratamientos, entre los que está la reducción de sodio de la dieta, no más de 2,4 gr por día (igual que para adultos sanos), realizar un registro diario de la cantidad de líquidos ingeridos, (se sugiere menos de 2lt) conocer las contraindicaciones e interacciones de alimentos con ciertos fármacos (terapia combinada, anticoagulantes) y consultar primero la seguridad y beneficio del uso de suplementos herbales, vitaminas y minerales antes de usarlos. [57]

La paciente numero dos como factores de riesgo presenta sobrepeso, dislipidemia, SAHOS que sumados a la resistencia a la insulina están estrechamente ligados a la hipertensión

arterial pulmonar. Aunque está en investigación, estas condiciones alteran la función endotelial, primero al activar la vía de las endotelinas y disminuir la producción de óxido nítrico, segundo al aumentar el estrés oxidativo por peroxidación lipídica, sobreexpresión de xantina oxidasa y producción de especies reactivas de oxígeno lo que probablemente explique su asociación con la HP. [58]

En el estudio prospectivo de registro de evaluación para el manejo temprano y a largo plazo de la HAP (REVEAL) y su comparación con la encuesta de salud nacional y examen de nutrición (NHANES) en 2011, de 2141 pacientes con HAP, se documentó un aumento en la frecuencia de obesidad en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática (921) respecto a los otros subgrupos. [59]. Al igual se encontró que estos pacientes obesos con HAPI eran ligeramente mayores, lo cual puede representar una mayor prevalencia o duración de la enfermedad en este grupo etareo, también se evidencio un mayor deterioro hemodinámico al encontrar una mayor presión auricular derecha, mayor índice de resistencia vascular pulmonar y menor índice cardíaco en este grupo de pacientes. Por otro lado Voelkel, en un solo centro mostró que el 38% de los pacientes con PH primaria y el 48% de los pacientes con HP secundaria grave eran obesos [60]

La obesidad puede afectar la circulación pulmonar por alteración en la señalización endocrina e inflamatoria siendo esta un factor de riesgo mayor para hipertensión pulmonar en pacientes con presión venosa pulmonar elevada y fracción de eyección del VI preservada [61] (Fig. 2) al igual estos pacientes con HAP tienen disminución de la capacidad de ejercicio, disminución del uso calórico y por lo tanto tienen una desventaja metabólica y pueden ser más propensos a la obesidad.

Se ha planteado que el síndrome metabólico es un factor independiente de la alteración de la función pulmonar, al ver en el estudio REVEAL, en el grupo de pacientes con

hipertensión pulmonar del grupo I , obesos con mayos prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial y uso de estatinas.[59]

También se ha demostrado que la obesidad por si sola ayuda al deterioro de la función del VD, Wong describió la relación positiva entre IMC y disfunción del VD después de controlar la edad, la insulina y la presión arterial media [62].

Dado que la paciente padece de SAHOS, se debe conocer que esta actúa como causa independiente de PH, [63] al generar vasoconstricción hipóxica y remodelación arteriolar pulmonar producida por la hipoxemia nocturna repetitiva, hipercapnia, acidosis, aumento del tono simpático y oscilaciones de la presión intratoracica [64]. Estos pacientes suelen presentar grados más severos de PH cuando tienen condiciones comórbidas que contribuyen a la hipoxemia en las que se incluyen la insuficiencia cardíaca diastólica, síndrome de hipoventilación de la obesidad y residencia a una altitud moderadamente alta [65]. Estas presiones de la arteria pulmonar disminuyen con el uso de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP), motivos por los cuales se promueve su uso en los pacientes. Actualmente la paciente numero dos lo usa cinco veces/ semana en la noche.

Resultados de varios estudios muestran, que la pérdida de peso es eficaz para reducir la presión de la arteria pulmonar y mejorar la función cardiovascular. [66]

Capacidad funcional

La clase funcional no vario en las pacientes, siguió NYHA II en la paciente uno y NYHA I en la paciente dos.

La distancia recorrida en la caminata de 6 minutos es un indicador de la capacidad funcional y predictor de morbimortalidad en pacientes con hipertensión pulmonar.

En el V simposio de hipertensión pulmonar se estableció una distancia mínima mayor a 380 metros como adecuada respuesta a un tratamiento clínico [12], según Rasekaba y cols se propone una mejoría en más de 50 metros como significativo en la mayoría de estados de la enfermedad [66], Gilbert y cols proponen una menor distancia recorrida 41 metros [67].

Las pacientes obtuvieron al finalizar el ejercicio una distancia mayor a 380 m (501.17 m y 561.5m), determinando en ambas bajo riesgo de mortalidad a un año (menor del 5 %). En el metanalisis de Macchia y cols, se encontró que una distancia en pacientes con HTP menor a 330 m se relacionaba con mayor mortalidad [68]. Adicional a esto, Golpe, et al informaron en sus hallazgos que una distancia menor de 400 m es predictivo de un pronóstico significativamente peor, considerando un mayor riesgo de hospitalización y de muerte [69].

Luego de realizar el programa de ejercicio de 12 semanas, solo una paciente mejoro la distancia en la caminata de 6 minutos, con un delta de 84,67m. Resultado promedio al encontrado en la revisión sistemática de Babu y cols en el que se halló una mejoría en la distancia recorrida, con una variación de 32 a 87 m, luego de realizar programas de ejercicio supervisado que oscilaban de 12 a 18 semanas. Buys y cols determinaron en un metanalisis de 53 pacientes, una promedio de 72.2 m (95% CI 45.7 to 98.6; $p < 0.001$) de mejoría en la distancia recorrida, luego de realizar programas de ejercicio que oscilaban entre 12 a 15 semanas, dos a cinco sesiones por semana, a una intensidad del 60-80 % de la FC pico, [70]. En el estudio de Chan et al 2013, luego de realizar un programa de ejercicio de 10 semanas tres veces por semana, a una intensidad de 70-80% de la FC pico, se mostró un aumento en 56 m, en la distancia de la caminata de 6 minutos.[30]

En los resultados de Mereles y cols en 2006, se observó mejoría en la distancia de la caminata de 6 minutos en 96 m, después de tres semanas de entrenamiento supervisado intrahospitalario y 12 semanas de entrenamiento en el domicilio a 15 pacientes con HAP de

diferente etiología, cinco veces a la semana a una intensidad de 60-80% de la FC pico [29]. Gruning y cols también encontraron una mejoría significativa en la distancia del test, luego de tres semanas de entrenamiento supervisado intrahospitalario (68 ± 46 m) y 12 semanas de entrenamiento en el domicilio (78 ± 49,5 m). Estudio prospectivo que incluyo 183 pacientes con HAP de diferente etiología [27].

Creemos que la mejoría en 84 metros en la paciente, representa un cambio clínicamente significativo. Babu y cols en un metanalisis del 2015 observaron que la mejoría en la distancia de la caminata de 6 minutos vario según el método de entrenamiento. Una combinación de ejercicio aeróbico y de resistencia muscular asociado a entrenamiento respiratorio mostro una mejoría superior en la distancia, cuando se comparó con entrenamientos de ejercicio aeróbico y de resistencia muscular de miembros inferiores solamente [43]. Esto podría impactar la duración y especificidad de los métodos de entrenamiento.

Al analizar la variable frecuencia cardiaca pico en la caminata de seis minutos se observó una disminución en promedio de 10 lpm (tamaño de efecto grande) luego del programa de ejercicio, recorriendo en promedio una mayor distancia, delta de -33m (tamaño de efecto pequeño) y mejorando la escala de percepción subjetiva del esfuerzo. Cambios que podrían indicar una respuesta cronotrópica apropiada, al no aumentar el gasto cardiaco a expensas de una elevada Fc frente al incremento de las demandas metabólicas en el ejercicio submaximal,

explicando una probable mejoría en la reserva inotrópica ventricular derecha.

En el estudio de Ritcher y cols, en el que se evaluó la relevancia de la FC pico y frecuencia cardiaca de reserva en la caminata de seis minutos en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembolica crónica (HPTC) antes y un año después de endarterectomia pulmonar se

observó en el grupo de pacientes que mejoraron la clase funcional (NYHA I, II) y NTproBNP disminución en la fc pico y fc de reserva resultado diferente al grupo con una HP residual que presentaron aumento en fc pico y fc de reserva con deterioro en su clase funcional.(71)

En los estudios de Provecher y cols en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) y no idiopática (PAH) se evaluó la respuesta cronotrópica en caminata de 6 minutos luego de 3 m de tratamiento farmacológico demostrando que tanto el volumen sistólico como la respuesta cronotrópica desempeñan un papel contributivo en el ejercicio y que el solo aumento en la FC al finalizar el tratamiento no refleja la gravedad de la enfermedad. (72)

Estudios adicionales son necesarios para investigar el valor pronóstico de una mejor respuesta cronotrópica en los beneficios de la rehabilitación cardiopulmonar y nuevos tratamiento de HAP.

La Prueba de Ejercicio Cardiopulmonar es el método más preciso para evaluar los cambios asociados con la práctica de ejercicio [73], se considera como la medida estándar de oro de la capacidad aeróbica en pacientes con hipertensión pulmonar [74], dado que provee un enfoque integrativo para evaluar la función cardiaca, intercambio de gases y fisiología muscular.

Hubo notables diferencias en como las dos pacientes cambiaron en respuesta al ejercicio. Al observar los resultados antes y después del programa de ejercicio en cada una, solo la paciente uno mostro mejoría en el VO_2 pico (delta 48ml/min valor absoluto) a pesar de disminuir el VO_2 al VT (delta 2.4ml/kg/min). Este resultado está en línea con la revisión sistemática de Buys y cols, en los que analizaron las diferencias del VO_2 pre y post

entrenamiento, mostraron una mejoría significativa del VO_2 pico alcanzado posterior al entrenamiento físico (2,6 mlO2/Kg/min, p=0,02). En el estudio de Mereless y cols el VO_2pico mejoro 2,2 ml/kg/min luego de 15 semanas de ejercicio a 15 pacientes con HAP [29], En el estudio de Gruning en 183 pacientes el VO_2 aumento 1.4 ml/kg/min en promedio luego de 15 semanas de ejercicio [27] en pacientes con HAP de diferente etiología. Estos resultados añaden más evidencia para apoyar la práctica de ejercicio para aumentar el VO_2 pico en esta población estudios en los que expresaban la mejoría en valor relativo. Aunque aumento su capacidad aeróbica la paciente uno (VO_2 absoluto y VO_2 pico predicho), lo ideal es alcanzar la meta de VO_2 pico mayor a 15 ml/kg/ min como adecuada respuesta a un tratamiento; la tasa de sobrevida a cinco años en la paciente uno sigue entre 41 y 88%, siendo mucho mayor en la paciente dos, con tasa de sobrevida del 98% a cinco años, a pesar de disminuir su VO_2 pico predicho. [75].

Se encontró un tamaño de efecto de la rehabilitación cardiopulmonar mediano, en las variables duración de la prueba, pico de trabajo y VE/VCO_2 al VT. Indicando una adecuada respuesta al tratamiento en ambos casos al mejorar la tolerancia al esfuerzo, prolongando la duración de la prueba con una mayor carga de trabajo y no superando el límite de VE/VCO_2 al VT (45 L/min) que plantea el seguimiento en estos pacientes [12]. Estos cambios podrían reflejar en las pacientes, una mejoría en la vasculatura pulmonar, disminución en algún grado de la RVP y mejor adaptación a las demandas energéticas del ejercicio haciendo más eficiente la extracción de O_2. La $P_{ET}CO_2$ se mantuvo en rangos similares en las dos pruebas sin mayor variación sigue en parámetros de alteración V/Q de hipertensión pulmonar, el pulso de oxígeno a pesar de ser bajo y anormal por curvas planas en la paciente uno en los dos test, presento una mejoría luego de las sesiones de ejercicio (delta 0.8ml/lat) con una tasa de sobrevida acumulada del 60% (95%CI:42-78) a 4 años a

diferencia de la paciente dos que presento una disminución luego del entrenamiento (delta 0.8 ml/lat) pero con una sobrevida acumulada mayor a 88 % (95% CI: 76-99) a 4 años [76]. .

NT proBNP

Es el principal biomarcador utilizado en la práctica y trabajos clínicos en centros de hipertensión pulmonar, los niveles se correlacionan con disfunción miocárdica y provee información pronostica en el momento del diagnóstico y seguimiento [12].

Notoriamente los valores de NT proBNP disminuyeron en las pacientes, principalmente la paciente uno (delta 1529,97pg/ml) con un tamaño de efecto grande (1.09) lo que representa un bajo riesgo de mortalidad a un año en < 5% en ambas pacientes. Estos resultados podrían relacionarse como efecto positivo del entrenamiento, soportando información de seguridad en la intervención de las pacientes de eventuales daños cardiacos importantes.

Nagel y cols [36] también reportaron una mejoría significativa ($p = 0.046$) en los niveles de NT-proBNP luego de 3 semanas de entrenamiento. Gonzales [71] y Man et al [49] no encontraron una elevación significativa de los niveles, luego de programas de ejercicio de 8 y 15 semanas a pacientes con HAP.

Función Ventricular

La RM cardiaca permite la evaluación no invasiva de la estructura, función y volúmenes del corazón derecho, gracias a su alta resolución e imágenes en tres dimensiones, hace que sea el estándar de oro en su evaluación [13,14].

Las variables pronosticas y de seguimiento en pacientes con hipertensión pulmonar como son: volumen de fin de diástole VD, volumen de fin de diástole VI, fracción de eyección

VD, volumen sistólico derecho, presentaron un tamaño de efecto pequeño, sin embargo la paciente uno al incrementar estas variables mejoro la supervivencia y la paciente dos no la empeoro.

El gasto cardiaco derecho indexado fue el que presento un mejor tamaño del efecto de la rehabilitación cardiopulmonar sobre la función ventricular (mediana -0.56) luego del programa de ejercicio de 12 semanas, reflejando una probable mejor función sistólica en las pacientes. En la literatura se encuentran estudios que realizan el seguimiento y evaluación de la función ventricular con la RM cardiaca pero como evaluación y seguimiento de rehabilitación cardiopulmonar no se disponen estudios.

Eventos adversos y seguridad

Las pacientes presentaron síntomas menores durante el ejercicio como cefalea, mareo y otalgia, los cuales no limitaron el entrenamiento. Ninguna presento eventos adversos graves, en los que se decidiera suspender el ejercicio o aplazar las sesiones. Babu y cols describen en un metanalisis que reunió 482 pacientes, un 3.3% (16) de eventos adversos relacionados con el ejercicio (mareo, fatiga, presincope, sincope, herpes zoster, taquicardia supraventricular) y un 8.5% (41) de eventos no relacionados con el ejercicio (deterioro de la HAP, anemia, infección respiratoria, trasplante pulmonar, hemoptisis). La mayoría de los eventos adversos fueron no fatales y no como consecuencia directa del entrenamiento de ejercicio. [43]

En el estudio de Gruning [27] el ejercicio fue bien tolerado por todos los pacientes, tampoco se presentaron eventos adversos severos en el hospital ni en el domicilio.

Nagel [36] en 35 pacientes con hipertensión arterial tromboembolica crónica no operables reporto en cinco pacientes un evento adverso, en dos casos [5,7%] estaba relacionado al programa de entrenamiento.

Aunque la incidencia de eventos adversos en el entrenamiento de ejercicio no es alta, el hecho de realizar pruebas de seguimiento que requieren un monitoreo cuidadoso, como la caminata de 6 minutos o PECP hace que estos pacientes sean evaluados y seguidos en centros especializados en rehabilitación cardiopulmonar para garantizar su seguridad.

La evidencia actual indica que el entrenamiento de ejercicio supervisado proporciona una terapia complementaria y segura en pacientes con HP crónica severa, además según el estudio de Ehlken la rehabilitación cardiopulmonar es rentable al disminuir los costos en salud en un período de dos años reduciendo los eventos adversos y mejorando la supervivencia con entrenamiento físico [77].

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad con una morbimortalidad importante, costosa, con deterioro en la calidad de vida y capacidad funcional del paciente. La terapia farmacología ha mejorado el pronóstico, sin embargo los pacientes continúan experimentando síntomas significativos al esfuerzo, reduciendo su tolerancia e influyendo sobre aspectos psicológicos del paciente como la depresión y ansiedad. El ejercicio desde la última década ha demostrado mejorar los niveles de actividad física, disminuir la severidad de la fatiga, mejor la función cardiorespiratoria y mejora la calidad de vida constituyéndolo en una recomendación I-A, sin embargo por el alto riesgo que tienen estos pacientes de presentar eventos adversos durante la rehabilitación, esta se debe realizar en un centro especializado manejado por personal experto. En nuestro estudio se describe en dos

casos como un programa de ejercicio de 12 semanas a 2640 msm es beneficioso y seguro para dos pacientes con HAP mejorando su calidad de vida.

En líneas de investigación futura se debe profundizar en la respuesta fisiológica al ejercicio en individuos con HAP de diferente etiología, pacientes con una morbilidad mayor, si existe alguna repercusión sobre la reducción en la hospitalización de estos pacientes y sobre todo determinar los beneficios del ejercicios a una altura superior a 2640 msm, dado que los pacientes en los estudios han sido cuidadosamente seleccionados y no representan a la población general de aquellos con HAP.

Limitaciones

- La principal limitación fue el tamaño de la muestra. De una población inicial de 20 pacientes cinco pacientes cumplieron los criterios de inclusión, por trámites administrativos continuaron tres pacientes, una de las cuales presento un accidente cerebrovascular y se retiró del estudio.
- La paciente uno, presento una menor adherencia en las sesiones de ejercicio ambulatorias solo realizo el 62.5% sesiones.
- Los participantes fueron solo mujeres, se necesitan más estudios para determinar si estos resultados serían aplicables a hombres.
- Para establecer un grado de comparación entre los resultados es ideal tener un grupo control, el cual no se tuvo.

Conclusiones

1. En este estudio de 2 pacientes con HAP se demostró que la rehabilitación cardiopulmonar con un programa de ejercicio supervisado de 12 semanas, a una altura de 2640 m, es eficaz al mejorar la calidad de vida, la fuerza, las pruebas de aptitud muscular, el NT proBNP y la frecuencia cardiaca pico en la caminata de 6 minutos, siendo segura para las pacientes, por no presentar eventos adversos durante la realización de las pruebas y ejecución del programa de ejercicio. Sin embargo para extender los resultados a una población mayor, demostrando su seguridad, eficacia y viabilidad a una altura mayor a 2640 msm, se requieren más estudios de intervención con una mayor población.

Bibliografía

1. Rosenkranz S. Pulmonary hypertension: current diagnosis and treatment *Clin Res Cardio*. 2007 Ag; 96(8):527-4
2. Marius M. Hoeper, Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D42–50
3. Elliot CG, et al. Worldwide physician education and training in pulmonary hypertension: pulmonary vascular disease: The global perspective. *Chest* 2010 Jun;137:85S-94S
4. Peacock AJ, et al An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007 Jul;30(1) 104-
5. Simonneau G, Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension, J *Am Coll Cardiol* 2013;62:D34–41.5
6. Subias P et al Current Diagnostic and Prognostic Assessment of Pulmonary Hypertension. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(5):583-96
7. Farina S et al Value of Exercise Testing in the Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension *Tur Toraks Der* 2008;9:167-73
8. Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003; 361: 1533-44.
9. McLaughlin VV, Archer SL, et al; American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents; American Heart Association; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc; Pulmonary Hypertension Association. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 28;53(17):1573-619
10. Galiè N, Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D60–72
11. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 04; 61:227–37.

12. McLaughlin V, Treatment Goals of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 3;62:D73–81
13. Peacock AJ, Vonk Noordegraaf A. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2013 Dec; 22(130):526-34.
14. Bradlow WM, Gibbs JS, Mohiaddin RH. Cardiovascular magnetic resonance in pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14:6.
15. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007;28:1250–7 (24)
16. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:2511–9.
17. Sun X-G, Hansen J, et al, Exercise Pathophysiology in Patients with PPH *Circulation.* 2001;104:429-435
18. Tolle J, Impaired Systemic Oxygen Extraction at Maximum Exercise in Pulmonary Hypertension *Med. Sci. Sports Exerc*., 2008, vol. 40, No. 1, pp. 3–8
19. Babu. A, Myers J, Arena R, Maiya AG, Padmakumar R. Evaluating exercise capacity in patients with pulmonary arterial hypertension. Expert. *Rev. Cardiovasc. Ther* 2013 Jun;11(6):729-37
20. Naeije R, The cardiopulmonary exercise test in the management of patients with pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(Supl 7):15-20
21. Mezzani A et al, Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: position statement. *European Journal of Preventive Cardiology*.
22. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106:319–24.
23. Deboeck G, Scoditti C, Huez S, et al. Exercise testing to predict outcome in idiopathic versus associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 40:1410–9.

24. GroepenhoffH, Vonk-Noordegraaf A, Boonstra A, Spreeuwenberg M, Postmus PE, Bogaard HJ. Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40:1725–32.

25. Guazzi M, et al. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations EACPR/AHA *Joint Scientific Statement European Heart Journa*l.

26. Babu A, Review of ongoing trials in exercise based rehabilitation for pulmonary arterial hypertension *Indian J Med Res* 137, 2013, pp 900-906

27. Grünig E, Lichtblau M, Ehlken N, Ghofrani HA, Reichenberger F, Staehler G, et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2012; 40 : 84-92

28. Weinstein A, Chin L, Keyser R, Kennedy M, Nathan D et al. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Medicine* 2013; 107, 778- 784

29. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, Hoeper M, Halank M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114:482.

30. Chan L, Chin L, Kennedy M, et al, Benefits of Intensive Treadmill. Exercise Training on Cardiorespiratory Function and Quality of Life in Patients With Pulmonary Hypertension *CHEST* 2013; 143(2):333–34

31. Grunig E, Maeir F, Ehlken N, Fischer C, Lichtblau M, Blank N, et al. Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Arthritis Res Ther* 2012; 14 : R148

32. Fox BD, Kassirer M, Weiss I, Raviv Y, Peled N, Shitrit D, et al. Ambulatory rehabilitation improves exercise capacity in patients with pulmonary hypertension. *J Card Fail* 2011; 17: 196-200.

33. Shoemaker MJ, Wilt JL, Dasgupta R, Oudiz RJ. Exercise training in patients with pulmonary arterial hypertension: a case report. *Cardiopulm Phys Ther*,2009;20:12

34. Grünig T, Klose H, Ehlken N, Lichtblau M, Nagel C, et al. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *International Journal of Cardiology* 168 (2013) 375–381.

35. Mainguy V, Maltais F, Saey D, Gagnon P, Martel S, Simon M, et al. Effects of a rehabilitation program on skeletal muscle function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2010; 30: 319-23.

36. Nagel C, Prange F. Guth S, Herb J, Ehlken N, et al. Exercise Training Improves Exercise Capacity and Quality of Life in Patients with Inoperable or Residual Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, *PLoS ONE.* 2012

37. Löwe B, Gräfe K, Ufer C, Kroenke K, Grünig E, Herzog W, et al. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom Med*. 2004; 66:831–6.

38. Verma S, Cardenas-Garcia J, Mohapatra PR, Talwar. Depression in pulmonary arterial hypertension and interstitial lung diseases. *A Am J Med Sci. 2014 Jun; 6(6):240-9.*

39. Talwar A, Sahni S, Kim E, Verma S, Kohn N. Dyspnea, depression and health related quality of life in pulmonary arterial hypertension patients. *J Exerc Rehabil*. 2015; 11:259–65.

40. Talwar A, Sahni S, John S, Verma S, Cardenas-Garcia J, Kohn N. Effects of pulmonary rehabilitation on Fatigue Severity Scale in patients with lung disease. *Pneumonol Alergol Pol*. 2014; 82(6):534–540.

41. Grünig E, Ehlken N. et al. Effect of Exercise and Respiratory Training on Clinical Progression and Survival in Patients with Severe Chronic Pulmonary Hypertension *Respiration* 2011; 81:394–401.

42. Yuan P, Yuan X-T, Sun X-Y, Pudasaini B, Liu J-M, Hu Q-H. Exercise training for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015; 178:142–6.

43. Babu AS, Padmakumar R, Maiya AG et al. Effects of exercise training on exercise capacity in pulmonary arterial hypertension: A systematic review of clinical trials. *Heart ,Lung and Circulation* 2016 Apr;25(4):333-41

44. Dimopoulos S, Tzanis G, .Manetos C, et al., Peripheral muscle microcirculatory alterations in patients with pulmonary arterial hypertension: a pilot study, *Respir. Care*, 2013; 2134–2141.

45. 45Kabitz HJ, Schwoerer A, Bremer HC, et al. Impairment of respiratory muscle function in pulmonary hypertension. *Clin Sci* 2008; 114: 165–171

46. 46Breda AP, Pereira de Albuquerque AL, Jardim C, et al., Skeletal muscle abnormalities in pulmonary arterial hypertension, *PLoS One* 2014;9

47. 47de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, van't Hul AJ, Abbink J, Koppers RJ, et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34:669–75.

48. 48Kabitz H, Bremer H, Schwoerer A, Sonntagv F, Walter spacher S. The Combination of Exercise and Respiratory Training Improves Respiratory Muscle Function in Pulmonary Hypertension *Lung* 2014 Apr; 192(2):321-8.

49. González-Saiz L, et al. Benefits of skeletal-muscle exercise training in pulmonary arterial hypertension: The WHOLEi + 12 trial *International Journal of Cardiology*,2017; 277-283 .

50. Lord SR, Murray SM, Chapman K, et al Sit to Stand performance depends on sensation, speed, balance, and psychological status in adittion to strength in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57*:* M539–43.

51. SE Jones, Kon SS, Canavan JL et al, The five repetition sit to stand test as a functional outcome measure in COPD, *Thorax* 68, 2013 1015-1020

52. Jones CJ, RIkli RE, Beam W A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Res Q Exerc Sport* 1999;70: 113–19.

53. Talwar A, Sahni S, John S, Verma S. Exercise tolerance improves after pulmonary rehabilitation in pulmonary hypertension patients. Journal of Exercise Rehabilitation 2017;13(2):214-217

54. Hildenbrand F, Fauchère I, Huber C, Keusch S et al.: A low resting heart rate at diagnosis predicts favourable long-term outcome in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A prospective observational study. Respiratory Research 2012 13:76.

55. Grünig E, Ehlken N. et al. Effect of Exercise and Respiratory Training on Clinical Progression and Survival in Patients with Severe Chronic Pulmonary Hypertension *Respiration* 2011; 81:394–401.

56. Henkens IR, Van Wolferen SA, Gan CT, Boonstra A, Swenne CA, Twisk JW, Kamp O, van der Wall EE, Schalij MJ, Vonk-Noordegraaf A, et al: Relation of resting heart rate to prognosis in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Am J Cardiol 2009, 103(10):1451–1456.

57. Hayes G, Pulmonary Hypertension: *A Patient's Survival Guide* - Fifth Edition. Revision 2013.

58. K. Ramar and S. M. Caples, "Vascular changes, cardiovascular disease and obstructive sleep apnea," Future Cardiology, 2011; vol. 7, no. 2, pp. 241–249.

59. Burger CD, Foreman AJ, Miller DP, Safford RE, McGoon MD, Badesch DB. Comparison of body habitus in patients with pulmonary arterial hypertension enrolled in the Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management with normative values from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86(2): 105–12.

60. Voelkel F, Taraseviciute N "Severe pulmonary hypertension in postmenopausal obese women *"European Journal of Medical Research*, 2006.v11 pp.198–202.

61. Bogaard Al Husseini A, Farkas L, et al. Role of metabolic and endocrine disorders *Pulmonary Circulation*, 2012 Apr-Jun;2(2):148-54

62. Wong Y, O' Moore-Sullivan T, Leano R, Hukins C, Jenkins C "Association of subclinical right ventricular dysfunction with obesity," *Journal of the American College of Cardiology*, 2006; vol. 47, no. 3, pp. 611–616.

63. Budhiraja, S. Parthasarathy, and S. F. Quan, "Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea," *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2007 vol. 3, no. 4, pp. 409–415.

64. Kato M, Roberts-Thomson, Phillips BG et al., "Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea," *Circulation*, 2000; vol. 102, no. 21, pp. 2607–2610.

65. Leung, V. Moondra, E. Catherwood, and B. W. Andrus, "Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction, *"American Journal of Cardiology*, vol. 106, no. 2, pp. 284–286, 2010.

66. Rasekaba T, Lee A, Naughton M, Williams T, Holland A. The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient. *Intern Med J.* 2009; 39:495.

67. Gilbert C, Brown MCJ, Cappelleri JC, Carlsson M, McKenna SP. Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial hypertension following treatment with sildenafil. *Chest*. 2009; 135 (1): 137 - 142.

68. Macchia A, Marchioli R, Marfisi R, Scarano m, Levantesi G, et al. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am Heart J*. 2007; 153:1037–47.

69. Golpe R, Castro-Añón o, Pérez-de-llano la, González-Juanatey c, Muñiz-Fernández c, Testa-Fernández a, et al. Prognostic significance of six-minute walk test in non-group 1 pulmonary hypertension. *Heart Lung*. 2014; 43:72–6.

70. Buys R, Ávila A, Cornelissen VA. Exercise training improves physical fitness in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMC Pulm Med*. 2015; 15: 40.

71. Richter M Milger K Tello K Heart rate response during 6-minute walking testing predicts outcome in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension *BMC Pulmonary Medicine BMN* series open 2016 16:96

72. Provencher S, Chemla D, Herve P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension *Eur Respir J* 2006;27:114–120.

73. Hansen J, Sun X-G, Yasunobu Y, Garafano R, Gates G, Barst R, et al. Reproducibility of cardiopulmonary exercise measurements in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2004; 126:816–24.

74. Paolillo S, Farina S, Bussotti M, Iorio A, Perrone Filardi P, Piepolil MF, et al. Exercise testing in the clinical management of patients affected by pulmonary arterial hypertension. *Eur J Prev Cardiol.* 2012; 19:960–71.

75. Wensel R, Darrel P, Francis A, Opitz C, Wensel R, et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting hemodynamics in pulmonary arterial hypertension *International Journal of Cardiology* 2013 1193–1198.

76. Groepenhoff H, vonk-noordegraaf A, Boonstra A et al. Exercise Testing to Estimate Survival in Pulmonary Hypertension *Med Sci Sports Exerc*. 2008; 40(10):1725-1732.

77. Ehlken N, Verduyn C, Tiede, H., Staehler, G, Karger, G, Nechwatal, R. et al. Economic Evaluation of Exercise Training in Patients with Pulmonary Hypertension**.** *Lung.* 2014 Jun;192(3):359-66