

Hipertensión arterial pulmonar: el entrenamiento físico como complemento de la terapia farmacológica

ASTRID VON OETINGER^{1,2,a}, LUZ MARÍA TRUJILLO^{3,4,a},
SERGIO VILLANUEVA^{5,b,c}, MÓNICA ZAGOLIN^{6,7,8}

Cardiopulmonary rehabilitation in pulmonary arterial hypertension

Cardiopulmonary rehabilitation is a promising therapy for Pulmonary arterial hypertension (PAH) whose survival does not exceed 65% at five years. We performed a literature search about rehabilitation on PAH in MEDLINE, LILACS and COCHRANE databases, considering articles from 2005 to 2017. Fifteen articles were incorporated in the final analysis. We obtained information about safety parameters, type of exercises applied, duration and frequency of sessions. The interventions included aerobic, resistance and respiratory muscle training exercises. The results showed improvements in peak oxygen uptake, six minutes walking test, quality of life and inspiratory muscle strength, among others. We conclude that the evidence supports the recommendation of physical rehabilitation in selected patients with stable PAH as a complementary strategy to the available pharmacological therapy.

(Rev Med Chile 2018; 146: 627-635)

Key words: Exercise; Hypertension, Pulmonary; Rehabilitation.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) grupo I de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es una entidad crónica, progresiva y devastadora que afecta principalmente a mujeres jóvenes en plena edad productiva. Antes de la era farmacológica, la sobrevida era de 2,8 años¹. Posterior a la década de 1990-99 se iniciaron las terapias específicas con los análogos de las prostaciclina, luego, en el año 2002, fueron aprobados los inhibidores de receptores de endotelinas y, en el año 2005, los inhibidores de fosfodiesterasa 5. La última droga aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica para uso en HAP es el riociguat (estimulador de la guanilato-ciclasa soluble), en el año 2013^{2,3}. Hoy existe una amplia disponibilidad de medicamentos que actúan en las tres principales vías afectadas en esta patología (prostaciclina,

óxido nítrico y endotelinas). Las terapias específicas pueden ser usadas tanto en monoterapia como en modalidad combinada, la que puede ser implementada de manera conjunta desde el inicio de la terapia o bien de manera secuencial³. Pese a todo lo anterior, la sobrevida lograda es escasa aún y, según los registros europeos y americanos, no supera 65% a los 5 años^{4,5}. Para mejorar dicha sobrevida, posiblemente, se requiera de un mayor conocimiento sobre otras vías patogénicas o sobre la manera de enfrentar la terapia, además de un diagnóstico más precoz y un inicio oportuno de las terapias combinadas. Por otra parte, es fundamental asociar a la terapia farmacológica otras estrategias efectivas tendientes a mejorar la calidad de vida de los pacientes, permitiéndoles una adecuada reincorporación al mundo laboral, familiar y social.

¹Escuela de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Sebastián. Santiago, Chile.

²Dirección de Postgrado, Facultad de Ciencias, Universidad Mayor. Santiago, Chile.

³Escuela Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de las Américas. Santiago, Chile.

⁴Escuela de Kinesiología, Facultad de Odontología y Salud, Universidad Diego Portales. Santiago, Chile.

⁵Programa de Fisiología y Biofísica, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁶Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁷Instituto Nacional del Tórax. Santiago, Chile.

⁸Departamento de Enfermedades Respiratorias. Clínica Santa María. Santiago, Chile.

^aKinesióloga.

^bBioquímico.

^cPhD.

Conflictos de interés: Ninguno que declarar. Este trabajo no obtuvo financiamiento.

Recibido el 14 de noviembre de 2017, aceptado el 14 de marzo de 2018.

Correspondencia a:

Mónica Zagolin
monizagolin@hotmail.com

La rehabilitación cardiopulmonar ha demostrado ser beneficiosa en múltiples patologías cardiorrespiratorias crónicas, tales como insuficiencia cardíaca congestiva⁶, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)⁷ y fibrosis pulmonar⁸, entre otras. En la HAP existe información limitada sobre rehabilitación, proveniente de trabajos metodológicamente muy diferentes, que incluyen fundamentalmente población en capacidad funcional II-III, no existiendo información suficiente respecto a qué modalidad, frecuencia e intensidad de ejercicio se requieren para obtener los mejores resultados. Sin embargo, en el V simposio de expertos de Niza (2013) se aprobó la rehabilitación con indicación I-A, en atención a dos trabajos aleatorizados que mostraban beneficios significativos². Posterior a aquello, se ha generado más información, tanto de efectividad como de seguridad, y las últimas guías europeas (2015) lo aprueban, aunque con una menor fuerza de evidencia y de recomendación (IIa-B), debido a la información faltante y a algunos aspectos de seguridad. En estas guías se deja muy en claro que la población blanco debe encontrarse estable y que la rehabilitación debe ser necesariamente supervisada³.

Si bien se requiere con urgencia más información respecto a cómo debe efectuarse la rehabilitación en estos pacientes, se han demostrado beneficios en lo que respecta a calidad de vida, capacidad funcional y rendimiento muscular (distancia recorrida en test de 6 min o tiempo para la fatiga). Sin perjuicio de lo anterior, no se han documentado beneficios en parámetros funcionales cardiorrespiratorios, tales como biomarcadores (péptido natriurético auricular, BNP o PRO-BNP) de función del ventrículo derecho (VD), indicadores ecográficos y hemodinámicos de disfunción de VD, y pruebas de función pulmonar⁹. Dado que la sobrevida en la HAP aún es reducida, pese a la mayor disponibilidad de terapias farmacológicas específicas, es que cobra particular relevancia su complementación con otras estrategias tendientes a modificar el curso natural de la enfermedad o, al menos, a optimizar la calidad de vida de estos pacientes. A lo anterior se suma el hecho de que estos pacientes principalmente se quejan de disnea con el esfuerzo, lo que se traduce en sedentarismo y atrofia, tanto muscular periférica como diafragmática, por lo cual una rehabilitación global –basada en el ejer-

cicio– viene a cubrir la brecha no resuelta por la terapia farmacológica¹⁰.

A continuación, se detallan los principales resultados de las investigaciones publicadas respecto a la rehabilitación en HAP, realizándose un análisis crítico de la literatura, así como una recomendación acorde a los recursos y a las características de los pacientes en nuestro país.

Metodología

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda computarizada de la literatura en las bases de datos MEDLINE, LILACS y COCHRANE, empleando los siguientes términos MeSH: *Pulmonary arterial hypertension, rehabilitation, exercise training, physical training*.

Límites de la búsqueda

Los límites de la estrategia de búsqueda fueron: estudios publicados en los últimos 12 años, con investigación en humanos, mayores de 18 años, de cualquier sexo o raza.

Los estudios debían estar en idioma inglés o español y ser de alguno de los siguientes tipos: clínicos aleatorizados o no aleatorizados, casos controles o series de casos.

Criterios de inclusión

El filtro de estudios se aplicó a los resúmenes en estudios clínicos aleatorizados o no aleatorizados, casos control y serie de casos, bajo las siguientes condiciones:

- Pacientes con HAP grupo I de la OMS: idiopática o asociada a otras entidades (enfermedades del tejido conectivo, cardiopatías congénitas, entre otras) en estudios en los que en el título hace referencia al entrenamiento físico.
- Estudios cuya intervención sea en más de una sesión de entrenamiento.

Criterios de exclusión

- Estudios piloto o en fase preliminar.
- Estudios de un caso.
- Estudios que utilizan un catéter arterial.
- Pacientes con otras patologías asociadas.
- Estudios sin conclusión o interpretación final de resultados.
- Estudios que no especifican el tipo de ejercicio aplicado y la secuencia o duración del mismo.

Resultados de la búsqueda

Mediante la búsqueda en las bases de datos se encontró un total de 229 artículos, 201 de los cuales fueron eliminados al no reunir todos los criterios de inclusión. Esta selección de artículos dejó un total de 28 referencias potencialmente elegibles. Sin embargo, 13 de ellos fueron excluidos al aplicar los criterios de exclusión. Por lo tanto, para el análisis de la información se incluyeron los 15 artículos que cumplían con todos los requisitos antes descritos (Figura 1).

Resultados

Las características de todos los estudios analizados se detallan en la Tabla 1.

El artículo pionero en rehabilitación fue publicado en el año 2006 por el grupo alemán liderado por Mereles, empleando un grupo de treinta pacientes que fueron aleatoriamente distribuidos para realizar varias modalidades de ejercicio (ejercicios cardiorrespiratorios en bicicleta, caminata, pesas con mancuernas, elongación, técnicas respiratorias y yoga). El entrenamiento fue realizado por tres semanas en ambiente hospitalario y luego por doce semanas en domicilio, con un total de una hora y media al día, durante cinco veces por

semana. El grupo presentó mejoría significativa en la distancia recorrida (DR) en caminata de 6 min y mejoría en el cuestionario de calidad de vida SF36, sumado a una mejoría en la clase funcional de la OMS (de I a IV, según la presencia de disnea, fatiga, dolor torácico o síncope), en el $VO_2 peak$ y en la carga máxima a tolerar en el test cardiopulmonar⁹.

Posteriormente, con protocolos similares, siguió el trabajo de De Man en el año 2009, quien demostró mejoría significativa en *endurance* (o tiempo a la fatiga) y aumento de la capilarización a nivel de miocitos¹¹.

Al igual que en los precedentes, el trabajo de Fox¹², con 22 pacientes ejercitados por doce semanas en ambiente ambulatorio, mostró una mejoría significativa en la DR en el test de caminata de 6 min, sin variaciones en parámetros hemodinámicos ecográficos ni en biomarcadores. Asimismo, el grupo de Grünig también demostró en varios ensayos clínicos no aleatorizados que la rehabilitación podría ser útil en otros grupos, como son los pacientes con cardiopatía congénita y enfermedades del tejido conectivo (ETC)^{14-16,20}.

De los estudios publicados recientemente, es interesante destacar el artículo de González-Saiz²² y el de Santos-Lozano³¹, los que comienzan con un mismo ensayo clínico aleatorizado, en el que se entrenan a sujetos con HAP en un centro de salud por 8 semanas, demostrándose mejorías significativas en la DR, $VO_2 peak$ y presión inspiratoria máxima (PImax). Lo más relevante de estas investigaciones es que por primera vez se continuó con un entrenamiento por 8 meses, describiéndose el efecto positivo sobre las variables estudiadas: prensa de piernas, prensa de banca, NT-proBNP, $VO_2 peak$ relativo, PImax y DR en test de marcha en 6 min.

Rehabilitación

Indicaciones

La mayoría de los estudios efectúan la rehabilitación en ambiente hospitalario en una primera etapa de tres semanas de duración, seguidas por un programa ambulatorio de doce semanas (en promedio) y sin un protocolo estándar común^{9,14,17,20}. Respecto a la monitorización de la rehabilitación en la práctica clínica habitual, en general, se sugiere que esta no sea invasiva^{9,14,17,20}.

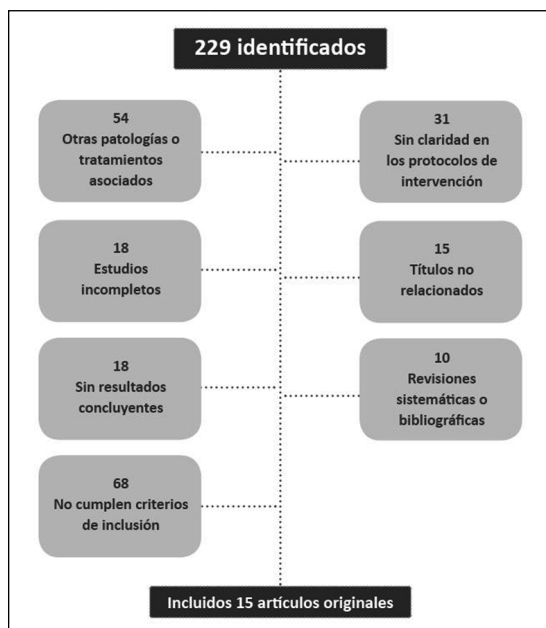


Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de artículos.

Tabla 1. Resumen de las características principales de los estudios analizados

Autor/año (referencia)	n	Grupo (subgrupo)	¿Aleatorizado? (Sí/No)	Desenlace (Endpoint)	Duración rehabilitación (semanas)
Mereles/2006 ⁹	30	Idiopático	Sí	VO ₂ peak, DR, Carga peak, CV	3 en centro de salud 9 en casa
De Man/2009 ¹¹	19	Idiopático	No	DR, Fuerza y resistencia de cuádriceps. Carga de trabajo a Umbral anaeróbico	12 en centro de salud
Fox/2011 ¹²	22	Idiopático	No	DR	12 en centro de salud
Chan/2013 ¹³	19	Idiopático	Sí	DR, endurance, VO ₂ peak, carga	10 en centro de salud
Grunig/2011 ¹⁴	58	Idiopático	No	DR, VO ₂ peak, CV	3 en centro de salud 12 en casa
Grunig/2012 ¹⁵	21	ETC	No	DR, CV	3 en centro de salud 12 en casa
Grunig/2012 ¹⁶	183	Idiopático	No	DR, CV	3 en centro de salud 12 en casa
Nagel/2012 ¹⁷	35	CTEPH inoperable o residual	No	DR, CV, VO ₂ peak, carga de trabajo	3 centro salud y 15 en casa
Becker-Grunig/2013 ¹⁸	20	Secundario a enfermedad congénita cardiaca	No	DR	3 en centro de salud y 12 casa
Weinstein/2013 ¹⁹	24	Idiopática (6), ETC mixta (1), AR (1), escleroderma (12), SS (2), lupus (2)	Sí	Fatiga, nivel de actividad física, DR	10 con supervisión médica
Kabitz/2014 ²⁰	7	Idiopático (5), APAH (2)	No	Fuerza muscular respiratoria, DR	3 en centro de salud 12 en casa
Raskin/2014 ²¹	23	Sin etiología reportada	No	DR, disnea	17 a 36 sesiones (2 o 3 veces por semana en centro de salud)
González-Saiz/2017 ²²	40	Idiopático (36) o CTEPH (4)	Sí	Peak de potencia muscular	8 centro de salud
Santos-Lozano/2017 ³¹	40	Idiopático (90%) o CTEPH (10%)	Sí	Peak de potencia en piernas y prensa de banca	8 meses
Talwar/2017 ³²	18	Sin etiología reportada	No	Tolerancia al ejercicio (duración y velocidad alcanzada)	12 centro de salud

DR: Distancia recorrida en test de caminata de 6 min; CV: calidad de vida; ETC: Enfermedad del tejido conectivo; AR: Artritis reumatoidea; SS: Síndrome de Sjögren; VO₂: Consumo de oxígeno; VO₂ peak: Consumo de oxígeno peak; CPET: Test de ejercicio cardiopulmonar; CTEPH: Tromboembolismo crónico por hipertensión pulmonar; APAH: Hipertensión pulmonar arterial asociada.

La rehabilitación estaría indicada para todo paciente con HAP en clase funcional I a III, de curso clínico estable en los últimos 3 meses^{3,9,14}. Se sugiere efectuar de preferencia en ambiente ambulatorio por un mínimo de doce semanas con supervisión estricta, para luego continuar en for-

ma teledirigida o ambulatoria (en domicilio o en centros especializados), con asistencia a distancia y controles permanentes³.

Los pacientes estables más de tres meses en clase funcional IV, esperando trasplante u otra estrategia terapéutica, también deberían ser ob-

jeto de rehabilitación, aunque cada caso debe ser analizado individualmente y la rehabilitación –programada en forma individualizada y con estricta supervisión– debería ser realizada en centros especializados.

Otros grupos de HAP, como el grupo IV de la OMS con hipertensión pulmonar asociada a tromboembolismo pulmonar crónico, también podrían ser objeto de rehabilitación antes y después del procedimiento quirúrgico terapéutico para este grupo como es la endarterectomía pulmonar, aunque en este grupo, la experiencia en rehabilitación es escasa y es menos consistente, por lo que se recomienda una evaluación caso a caso^{3,14}.

Seguridad del entrenamiento físico

En todos los ensayos revisados se establece que la implementación y ejecución de los programas de rehabilitación deben ser efectuados en un centro clínico con experiencia en HAP y en rehabilitación de pacientes crónicos, a fin de minimizar los riesgos del entrenamiento a través de la monitorización constante y trabajo guiado¹⁴⁻¹⁶. El monitoreo antes, durante y posterior al entrenamiento, es un elemento crucial, considerando la labilidad de estos pacientes y por ello se sugiere que sea supervisado por personal especializado. Sin embargo, son pocos los estudios que abordan este tópico de manera específica^{14,15}. En la Tabla 2 se muestra que los efectos adversos son menores cuando el programa es bien supervisado. En el reporte de Grünig y colaboradores sobre seguridad efectuando un análisis de 183 pacientes con hipertensión pulmonar de diferentes etiologías, incluidos los con insuficiencia cardíaca izquierda, sometidos a 3 semanas de entrenamiento en hospital, se documenta 13% de efectos adversos asociados al entrenamiento. De ellos, cabe destacar que hubo 2 síncope (1%), ocurridos horas luego del ejercicio, no directamente relacionados con el ejercicio, ya que en un caso se presentó en conjunto con una infección respiratoria. Los otros eventos adversos serios fueron infecciones respiratorias en 7% de los pacientes y arritmias autolimitadas en 1%¹⁶. Sin duda, se requiere mayor información sobre este aspecto, sin embargo, por el momento, siendo el procedimiento supervisado y monitorizado, se puede considerar seguro en pacientes estables aptos para ingresar a un programa de rehabilitación.

En el caso que el paciente esté bien estabilizado, se podrían dar recomendaciones de actividades

físicas sencillas para el hogar, como lo son las caminatas, con el objeto de minimizar los riesgos. En tales casos, la supervisión se realiza a través de llamadas telefónicas por parte del médico tratante, o bien del fisioterapeuta a cargo²⁴⁻²⁶ y, probablemente, sea recomendable que los pacientes dispongan de un oxímetro de pulso en domicilio para limitar sus ejercicios evitando taquicardias > 120/min y desaturaciones < 90%.

Protocolo entrenamiento

Modalidad: tipo, duración y frecuencia del ejercicio

Si bien aún no existe consenso en el tipo de ejercicio a realizar, de acuerdo a lo observado en los trabajos publicados parece apropiado que los pacientes efectúen un calentamiento en bicicleta a cargas crecientes alternadas, partiendo con la carga equivalente a 50% de su $VO_2 peak$, y monitoreando frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, frecuencia respiratoria y presión arterial¹⁴⁻¹⁶. De la misma manera, los estudios analizados promueven intensidades de trabajo entre 60 y 80% del $VO_2 peak$, con incrementos en la intensidad del ejercicio que dependen de la tolerancia individual^{12,20}. Es motivo de detención del ejercicio para reposo si la frecuencia cardíaca supera los 120/min y la saturación cae a cifras inferiores a 90%, de manera de permitir una reacomodación antes de continuar o apoyar con oxígeno suplementario, de ser necesario, para facilitar una rehabilitación más efectiva^{12,20}.

No queda claro el papel que les cabe a la elongación y a los ejercicios de equilibrio, pero sin duda son un buen complemento, al igual que el entrenamiento de diafragma¹²⁻²⁶. Asimismo, se recomienda que en los días en que no se realice entrenamiento aeróbico, se haga entrenamiento de musculatura respiratoria y ejercicios de carga por 15 a 30 min²⁴⁻²⁶. Por otra parte, falta evidencia que demuestre si una modalidad exclusivamente de cargas es igual o superior a un entrenamiento fundamentalmente aeróbico, al igual que determinar cuáles son las periodicidades y tiempos óptimos.

En cuanto a la duración del entrenamiento, existen algunos artículos que señalan que se puede lograr éxito en el tratamiento con un entrenamiento físico que logre una regularidad similar a la de la medicación recibida; es decir, debe ser continuo, por al menos 15 min/día durante 5 días/

Tabla 2. Principales resultados de los estudios analizados

Autor/año (referencia)	Desenlace primario	Desenlace secundario	Eventos adversos (n de casos)
Mereles/2006 ⁹	Aumento en DR (96 m) ($p < 0,001$). Mejora en CV SF36 ($p < 0,005$)	Aumento en umbral anaeróbico, $VO_2 peak$ y PAPS + ($p < 0,05$). Test WHO- QoL: mejoras en 3 semanas ($p = 0,02$) y en 15 semanas ($p < 0,001$): Parámetros mentales ($p = 0,027$), funcionalidad social ($p = 0,002$), salud mental ($p = 0,017$) y vitalidad ($p < 0,001$)	Ninguno
De Man/2009 ¹¹	Aumentos en DR (4%) ($p = 0,13$). Carga de trabajo umbral anaeróbico (32 a 46 watts; $p = 0,003$).	La resistencia de cuádriceps y la fuerza, mejoraron 13% y 34%, respectivamente ($p < 0,05$)	Leve mareo (2)
Fox/2011 ¹²	Aumento en DR (32 m) ($p < 0,05$)	$VO_2 peak$ mejora ($p < 0,05$).	Ninguno
Chan/2013 ¹³	Aumento en DR (56 m) ($p = 0,002$)	Mejora en test CV SF36 ($p < 0,05$)	Ninguno
Grünig/2011 ¹⁴	Aumento en DR (87 m) ($p < 0,001$) y $VO_2 peak$ (2,1 ml/kg/min) ($p < 0,001$)	Mejora en test CV SF36 ($p < 0,05$)	Mareo con el entrenamiento (2)
Grünig/2012 ¹⁵	Aumento en DR (67 m a las 3 semanas y 71 m a las 15 semanas) ($p < 0,05$)	Mejora en test CV SF36 ($p < 0,05$)	Infección gastrointestinal (1), infección respiratoria (2)
Grünig/2012 ¹⁶	Aumento en DR (68 m a las 3 semanas y 78 m a las 15 semanas) ($p < 0,001$)	Mejora en test CV SF36 ($p < 0,05$)	Presíncope post entrenamiento (1), Taquicardia durante entrenamiento (2)
Nagel /2012 ¹⁷	Aumento en DR (61 m a las 3 semanas y 71 m a las 15 semanas) ($p < 0,001$)	Mejoras en test CV SF36 ($p < 0,05$) y niveles de NT-ProBNP (-20%). Sobrevida a los 1, 2 y 3 años fue de 97%, 94%, 86%, respectivamente	Síncope (1). Herpes zoster (1)
Becker-Grünig/2013 ¹⁸	Aumento en DR (63 m a las 3 semanas y 67 m a las 15 semanas) ($p < 0,001$). Incremento en $VO_2 peak$ (0,72 L/min a las 3 semanas y 0,95 L/min a las 15 semanas) ($p = 0,002$)	Mejora en test CV SF36 ($p < 0,05$). La sobrevida en 2 años fue de 100%, y en trasplantados 100% al primer año y 93% al segundo año	Ninguno
Weinstein/2013 ¹⁹	Aumento en DR (53,5 m) ($p = 0,003$)	Aumento en el $peak$ de potencia de piernas ($p = 0,003$)	Ninguno
Kabitz/2014 ²⁰	Aumento en DR (92 m a las 3 semanas y 81 m a las 15 semanas) ($p < 0,001$). Aumentos en P _{lmax} y P _E max, posterior a 15 semanas ($p = 0,086$ y $p = 0,021$, respectivamente)	Mejora en SnPna posterior a las 15 semanas ($p = 0,025$)	Ninguno
Raskin/2014 ²¹	Aumento en DR (86 m y 53 m para pacientes que caminaban menos o más de 250 m al inicio, respectivamente) ($p = 0,0012$)	Cuestionario SGRQ muestra mejora en el ámbito del impacto (de 37,9 a 33,6, 4,3) y un descenso en el dominio de actividad (69,1 a 73,4, 4,3)*	Ninguno
González-Saiz/2017 ²²	Mejora del $peak$ de fuerza grupo con ejercicio: Prensa de piernas (+166 Watts) y prensa de brazos (+53 watts)	Mejoras en DR, P _{lmax} , $VO_2 peak$ ($p < 0,001$) Cambios en NT-proBNP (pg/m) (NS)	Ninguno
Santos-Lozano/2017 ³¹	Mejora $peak$ de fuerza grupo con ejercicio: Prensa de piernas y prensa de brazos	NT-proBNP aumento en grupo con ejercicio vs control. $VO_2 peak$ relativo, mejora grupo con ejercicio P _{lmax} y 6MWT mejora en grupo con ejercicio	Ninguno
Talwar/2017 ³²	TE: Mejora en grupo con ejercicio ($p < 0,0001$)	No reportado	Ninguno

+En ecografía se evalúan parámetros de disfunción del ventrículo derecho, la presencia de derrame y la presión sistólica de arteria pulmonar. *Cuestionario SGRQ considera delta con diferencia significativa cuando los valores son ≥ 4 : Delta; diferencias entre los resultados pre y post intervención, FC: frecuencia cardíaca, NT-proBNP: N-terminal péptido natriurético pro-cerebral, PAPS: Presión pulmonar arterial sistólica, CV: calidad de vida, P_{lmax}: presión inspiratoria máxima, P_Emax: Presión espiratoria máxima. WHO- QoL: Test Calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud, SGRQ: Cuestionario calidad de vida Saint George. CV SF36: Test de calidad de vida. DR: distancia recorrida en test de marcha en 6 min. SnPna: Presión de aspiración nasal. TE: tolerancia al ejercicio. $VO_2 peak$: Volumen de oxígeno pico obtenido durante test. NS: No significativo.

semana^{19,24}. Sin embargo, otros estudios indican que una duración promedio de 1,5 h/día de entrenamiento es necesaria para lograr los efectos óptimos en estos pacientes^{9,12,14}.

En términos prácticos, el entrenamiento físico se puede realizar en una bicicleta ergométrica o en una trotadora, donde el paciente alcance la frecuencia cardíaca indicada al menos 5 días a la semana^{20,21}.

Entrenamiento en intervalos de alta intensidad (HIIT)

En los últimos años se ha visto como el entrenamiento tipo HIIT (*High Intensity Interval Training*) ha logrado beneficios en distintos grupos de pacientes con patologías cardiorespiratorias²⁷⁻²⁹.

En lo que respecta a HAP, a la fecha solo se han investigado los efectos del HIIT en modelos animales, destacando el estudio realizado por Brown MB en ratas con HAP leve³⁰. En dicho trabajo, se investigó la respuesta al HIIT en comparación con el ejercicio aeróbico continuo, durante 6 semanas de entrenamiento. Con ambos tipos de ejercicio mejoró la capacidad aeróbica máxima, pero solo en el grupo de ratas entrenadas con HIIT se redujo la presión sistólica del ventrículo derecho, la hipertrofia ventricular izquierda y la resistencia pulmonar total, aumentando el inotropismo del ventrículo izquierdo y la hemodinamia.

Si bien los resultados en animales son alentadores, no es fácil extrapolar su éxito en los humanos. Lógicamente, el riesgo inherente a este tipo de entrenamiento dificulta la realización de estudios similares en humanos. Sin perjuicio de lo anterior, resulta necesario explorar los beneficios del HIIT en pacientes con HAP, lo que sin duda requerirá tomar todos los resguardos necesarios. Una vez que dichos obstáculos sean salvados, y aunque el avance sea pausado, es posible que esta área concentre en el futuro el desarrollo más promisorio para el abordaje de la HAP mediante el ejercicio terapéutico.

Conclusión

La rehabilitación cardiorrespiratoria en los pacientes con HAP ha demostrado ser parte relevante del tratamiento y control de esta patología, como se desprende de los artículos incluidos en esta revisión. Los estudios demuestran mejoras

significativas en diversos parámetros fisiológicos en dichos pacientes, independientes de su clase funcional, al ser sometidos a programas de entrenamiento físico estructurados. De particular relevancia es el hecho de que la mayoría de los estudios demuestra una mejoría en la tolerancia al ejercicio, en las actividades de la vida diaria y en la calidad de vida.

Si bien es cierto que los trabajos hasta ahora realizados constituyen aún la antesala para ensayos clínicos más exhaustivos (que puedan medir parámetros funcionales, hemodinámicos y biomoleculares involucrados en el curso natural de la enfermedad, su progresión y deterioro), no es menos cierto que resultan promisorios a la hora de evaluar el impacto del ejercicio terapéutico en la HAP.

En síntesis, la evidencia disponible apoya la recomendación de rehabilitación en los pacientes con HAP como una estrategia complementaria a la terapia farmacológica disponible, constituyéndose así como un pilar adicional en el abordaje terapéutico integral de esta enfermedad.

Referencias

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results From a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115 (5): 343-9.
2. Galiè N, Corris P, Frost A, Giger R, Granton J, Cheng-Jing, et al. Updated Treatment Algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (25): 60-72.
3. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. The 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 879-82.
4. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting Survival in pulmonary arterial hypertension: insights from Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122: 164-72.
5. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010; 122 (2): 156-63.

6. Servey JT, Stephens M. Cardiac Rehabilitation: Improving Function and Reducing Risk. *Am Fam Physician* 2016; 94 (1): 37-43.
7. Casaburi R, ZuWallack R. Pulmonary rehabilitation for management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009; 360 (13): 1329-35.
8. Vainshelboim B, Fox BD, Oliveira J, Kramer MR. Exercise training in idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 2016; 10 (1): 69-77.
9. Mereles D, Ehlken N, Kreuzscher S, Ghofrani S, Hoepfer 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: 1482-9.
10. Zagolin BM, Wainstein GE, Uriarte GP. [Update in the diagnosis and therapy for pulmonary arterial hypertension]. *Rev Med Chile* 2006; 134 (7): 902-9.
11. De Man FS, Handoki ML, Groepenhoff H, van't Hui AJ, Koppers A, Grotjohan HP, et al. Effect of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 669-75.
12. Fox B, Kassirer M, Weiss I, Raviv Y, Peled N, Shitrit D et al. Ambulatory Rehabilitation Exercise Capacity in patients with pulmonary hypertension. *J Card Fail* 2011; 17: 106-200.
13. Chan K, Chin L, Kennedy M, Woolstenhulme J, Nathan S, Weinstin A, et al. Benefits of intensive treadmill exercise training cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2013; 143 (2): 333-43.
14. Grünig E, Ehlken N, Ghofrani A, Staehler G, Meyer FJ, Juenger J, 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.
15. Grünig E, Maier F, Ehlken N, Fisher C, Lichtlau M, Blank N, et al. Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R148.
16. Grünig E, Lichtblau M, Ehlken N, Ghofrani HA, Reichenberg F, Staehler G, et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2012; 40: 84-92.
17. Nagel C, Prange F, Guth S, Herb J, Ehlken N, Fisher C, et al. Exercise training improves exercise capacity and quality of life in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoSOne* 2012; 7: e41603.
18. Becker-Grünig T, Klose H, Ehlken N, Lichtblau M, Nagel C, Fischer C, et al. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2013; 168 (1): 375-81.
19. Weinstein AA, Chin LM, Keyser RE, Kennedy M, Nathan SD, Woolstenhulme JG, Connors G, et al. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2013; 107: 778-84.
20. Kabitz HJ, Bremer HC, Schwoerer A, Sonntag F, Waltersbacher S, Walker DJ, et al. The Combination of exercise and respiratory training improves respiratory muscle function in pulmonary hypertension. *Lung* 2014; 192: 321-8.
21. Raskin J, Qua D, Marks T, Sulica R. A retrospective study on the effects of pulmonary rehabilitation in patients with pulmonary hypertension. *Chron Respir Dis* 2014; 11: 153-62.
22. González L, Fiuza C, Sanchis F, Santos A, Quezada CA, Flox A, et al. Benefits of skeletal-muscle exercise training in pulmonary arterial hypertension: The WHOLEi+12 trial. *Int J Cardiol* 2017; 15231: 277-83.
23. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, et al. Primary Pulmonary Hypertension, a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23.
24. Marra AM, Egenlau FB, Bossone E, Eichtaedt C, Grunig E, Ehlken N. Principles of Rehabilitation and Reactivation: Pulmonary Hypertension. *Respiration* 2015; 89: 265-73.
25. 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; 192: 321-8.
26. Arena R, Cahalin L, Borghi-Silva A, Myers J. The Effect of exercise training on the pulmonary arterial system in patients with pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2015; 57: 480-8.
27. Karlsen T, Aamot IL, Haykowsky M, Rognmo O. High, Intensity Interval Training for Maximizing Health Outcomes. *Prog Cardiovasc Dis* 2017; 17: 30051-58.
28. McGregor G, Nichols S, Hamborg T, Bryning L, Tudor-Edwards R, Markland D, et al. High-intensity interval training versus moderate-intensity steady-state training in UK cardiac rehabilitation programmes (HIIT or MISS UK): study protocol for a multicentre randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ Open* 2016; Article ID: e012843.
29. Cardozo GG, Oliveira RB, Farinatti PT. Effects of high intensity interval versus moderate continuous training on markers of ventilatory and cardiac efficiency in coronary heart disease patients. *Scientific World Journal* 2015; Article ID 192479.

30. Brown MB, Neves E, Long G, Graber J, Gladish B, Wiseman A, et al. High-intensity interval training, but not continuous training, reverses right ventricular hypertrophy and dysfunction in a rat model of pulmonary hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2017; 312: 197-210.
31. Santos-Lozano A, Sanz-Ayan P, González-Saiz L, Quezada-Loaiza CA, Fiuza-Luces C, Flox-Camacho A, et al. Effects of an 8-month exercise intervention on physical capacity, NT-proBNP, physical activity levels and quality of life data in patients with pulmonary arterial hypertension by NYHA class. *Data Brief* 2017; 12: 37-41.
32. Talwar A, Sonu Sahni S, Verma S, Sara Z. Khan, Sean Dhar, Nina Kohn. Exercise tolerance improves after pulmonary rehabilitation in pulmonary hypertension patients. *J of Exerc Rehabil* 2017; 13 (2): 214-7.