

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**



Análisis de cambios en la capacidad física y funcional posterior a la aplicación de un protocolo de entrenamiento cardiopulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar arterial, asociado a la observación de los niveles plasmáticos de interleuquina 6, proteína c reactiva, y poder reductor del plasma. Estudio piloto.

Andrea Bustos Márquez

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE
MAGISTER EN FISIOLÓGÍA**

Directores de tesis: Dr. Germán Ebersperger Darrouy

Dra. Mónica Zagolin Blancaire

Santiago, Julio 2019

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**

INFORME DE APROBACION TESIS DE MAGISTER

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Magister presentada por la candidata

Andrea Valentina Bustos Márquez

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de Magister en Fisiología en el Examen de Defensa de Tesis rendido el día 12/07/2019

**Dr. Germán Ebensperger Darrouy
Dra. Mónica Zagolin Blancaire**

COMISION INFORMANTE DE TESIS

Prof. Dr. Prof. Dr. Prof. Dr.....

**Prof. Dr.
Presidente Comisión**

*Dedicado a todos los pacientes
que desearon participar en este proyecto
entregando aquello que más les hacía falta, energía.
Yo espero haya sido multiplicada y retribuida.*

*Agradecimientos a
Mónica y Germán, los tutores del proyecto
Ma. Angélica y Sonia por su apoyo y ayuda constante
permitiendo que esto fuera posible.*

INDICE

I.	RESUMEN.....	1
II.	ABSTRACT.....	3
III.	INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO.....	4
	Definición y epidemiología.....	4
	Fisiopatología.....	5
	Modelo hemodinámico del aumento de presión arterial pulmonar.....	6
	Evaluación del pronóstico y evolución.....	8
	Tratamiento de la hipertensión pulmonar.....	9
	Investigación del ejercicio físico como medida terapéutica.....	10
	Consideraciones prácticas para el diseño del protocolo de ejercicio.....	12
	Inflamación en hipertensión pulmonar arterial.....	13
	Estrés oxidativo en hipertensión pulmonar arterial.....	16
	Ejercicio físico como modulador de inflamación y estrés oxidativo.....	18
IV.	HIPOTESIS.....	21
V.	OBJETIVOS.....	21
VI.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	22
	Muestra, criterios de inclusión y exclusión.....	22
	Selección de la muestra.....	24
	Medición.....	25
	Intervención.....	30
	Análisis estadístico.....	31
VII.	RESULTADOS.....	32
	Características de la población.....	32
	Resultados de pruebas funcionales.....	34
	Variables medidas en muestras plasmáticas.....	45
	Cuestionario de Salud SF-36.....	50
	Niveles plasmáticos de Pro-BNP.....	51
VIII.	DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN.....	53
IX.	GLOSARIO.....	68
X.	BIBLIOGRAFÍA.....	69
XI.	ANEXOS.....	77

RESUMEN

Introducción: La hipertensión pulmonar arterial (HAP) es un síndrome que se caracteriza por un aumento en la resistencia vascular pulmonar a nivel de la arteriola pulmonar que a largo plazo provoca insuficiencia cardíaca, siendo ésta la causa del deterioro clínico, funcional y hemodinámico. Se ha visto que el ejercicio físico mejora la capacidad funcional y la capacidad física de quienes padecen HAP, sin embargo, el tipo de ejercicio, la intensidad, frecuencia y duración no han sido definidos aún. Si bien, estos estudios recomiendan la práctica de ejercicio físico en un programa de rehabilitación para lograr un impacto en la capacidad funcional, no se sabe aún mediante qué mecanismos el entrenamiento físico logra tal resultado.

El objetivo del presente trabajo fue implementar un protocolo de entrenamiento físico cardiopulmonar y observar cambios en el estado funcional, la capacidad de ejercicio, niveles séricos de IL-6, PCR y poder reductor del plasma en sujetos que padecen HAP.

Material y métodos: Se consideraron sujetos con diagnóstico de HAP en clase funcional II y III. Un grupo (n=8) realizó un protocolo de entrenamiento físico cardiorrespiratorio con intervalos de intensidad sobre un cicloergómetro. Cada sesión tuvo una duración de 33 minutos, 2 veces a la semana, durante 12 semanas. Se midió la carga máxima de trabajo (test de carga incremental), la capacidad de tolerancia a la fatiga (test de carga continua) y la capacidad funcional (mediante TM6M), así como también los niveles séricos de PCR, IL-6 y poder reductor del plasma, luego se compararon resultados con un grupo control.

Resultados: Se observó mejoría estadísticamente significativa en la capacidad de tolerancia a la fatiga de 11.3 a 28.2 minutos ($p=0.01$) y la carga máxima de trabajo de 0.92 a 1.08 W/kg ($p=0.03$) en el grupo de pacientes entrenados. La capacidad funcional no tuvo cambios estadísticamente significativos ($p>0.99$). Los niveles séricos de PCR IL-6 y poder reductor del plasma no presentaron variaciones estadísticamente significativas (con valores $p>0,99$, $0,31$ y $0,07$ respectivamente).

Conclusiones: El protocolo de entrenamiento físico en cicloergómetro fue seguro y efectivo para mejorar la tolerancia a la fatiga y la carga máxima de trabajo en sujetos que padecen HAP del grupo 1 en clase funcional II. La mejoría de estas características físicas no se relacionó con variaciones en los niveles séricos de PCR, IL-6 y poder reductor del plasma.

ABSTRACT

Background: pulmonary hypertension (PHT) is a syndrome characterized by an increase of the pulmonary vascular resistance at the lung arterioles that, in a long term, induces heart failure causing the clinical, functional and hemodynamic worsening. It has been described that physical exercise increases the functional capacity and physical competence of patients with PHT. However, the type, intensity, frequency and duration of the exercise have not been defined yet. Even though these studies suggest physical exercise on rehabilitation programs for achieving an impact on functional capacity, the explaining mechanism of these results are still unknown.

The aim of this study was to implement a cardiopulmonary training physical exercise protocol and observe changes on functional state, physical exercise capacity and plasma levels of IL-6, C-reactive protein (CPR) and ferric reducing ability power (FRAP) on subjects with PHT.

Materials and methods: subjects diagnosed with PHT at functional class II and III were included. One group (n=8) underwent a cardiopulmonary exercise training protocol with intensity intervals using a cycloergometer v/s a control group. Every session had a extension of 33 minutes, twice a week, on a 12 weeks period. Maximal working load (incremental load test) endurance (constant load test) and functional capacity (6MWT) as well as plasma levels of CPR, IL-6 and plasma reductive power was assessed and compared with a non-intervened PHT subjects control group.

Results: It was observed an statistical-significant improvement on the endurance of 11.3 to 28.2 minutes ($p=0.01$) and maximum work adjusted to the weight from 0.92 to 1.08 W/kg ($p=0.03$) on the trained patients group. No statistical significant changes were observed on functional capacity ($p>0.99$). Plasma levels of CPR, IL-6 and plasma reductive power did not show statistical-significant changes ($p>0.99$, 0.31 and 0.07 respectively).

Conclusion: The training protocol using cycloergometer was safe to improve the fatigue tolerability and maximal working load on subjects with PHT on functional class II. The improvement of these physical variables was not related with variations on plasma levels of CPR, IL-6 and ferric reducing ability power.

INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO

Definición y epidemiología

La HAP es una entidad clínico-fisiopatológica que se caracteriza por un aumento en la RVP a nivel de la arteriola pulmonar, y se define, desde el punto de vista hemodinámico por la presencia de una PAPM ≥ 25 mmHg y capilar pulmonar ≤ 15 mmHg [1, 2].

Es una entidad de baja prevalencia, pero de alto impacto. No existen estudios concluyentes que estudien la prevalencia e incidencia real de esta patología, ya que no existe un método certero de *screening*, sin embargo, en reportes europeos, se han efectuado estimaciones que hablan de 15 a 60 casos por millón de habitantes con HAP pertenecientes al grupo 1. La tasa de mortalidad estandarizada por edad está entre 4,5 y 12,3 por cada 100.000 habitantes en Estados Unidos [1]. En Chile, se desconoce la prevalencia real de la enfermedad [3], sin embargo, se proyecta que posiblemente existen alrededor de 1.000 pacientes con esta enfermedad, y quizás más, asumiendo un subdiagnóstico relevante debido al desconocimiento que existe sobre esta entidad, sumado también a las dificultades para acceder al diagnóstico de certeza. Respecto a la caracterización de la población, un estudio descriptivo nacional, realizado el año 2006, determinó las características clínicas de los pacientes con HAP diagnosticados y tratados en un centro de referencia. En éste, se observó, una relación mujer hombre de 8:1, una edad promedio de 41 ± 12 años, más de dos tercios en capacidad funcional III – IV (según OMS descrito en anexo 1), lo que caracteriza a una población de hipertensos pulmonares en etapa avanzada y con alto riesgo de mortalidad.

El diagnóstico es efectuado generalmente de manera tardía, generalmente 2 a 3 años luego del inicio de los síntomas, debido al carácter inespecífico de ellos, siendo el motivo de consulta más frecuente la presencia de disnea, fatiga y/o dolor torácico [3]. El curso es progresivo y la sobrevida limitada. Para la enfermedad se describe una sobrevida de 57 - 49% a los 5 y 7 años respectivamente bajo un contexto de tratamiento farmacológico [4], mientras que la evolución natural histórica reportó en la década de los 80, una sobrevida de 2.8 años [5].

Fisiopatología

La clasificación que define la OMS describe cinco subgrupos clínicos según su etiología (anexo n°2). La etiología de la hipertensión pulmonar grupo I, fundamentalmente en lo que respecta al grupo idiopático, es desconocida. Del punto de vista fisiopatológico, el principal subyacente en esta condición es la disfunción endotelial severa a nivel de arteria y arteriolas pulmonares, que restringen la circulación pulmonar y limitan la función cardiorrespiratoria. La evolución natural de la enfermedad, sin terapia o en contexto de pobre respuesta al tratamiento farmacológico es la falla cardíaca derecha, siendo ésta la causa del deterioro clínico, funcional y hemodinámico, hasta el deceso del individuo.

La remodelación vascular pulmonar es un marcador de la mayoría de las presentaciones de hipertensión pulmonar. El remodelado vascular se presenta de manera extensa, paulatina y secuencial, incluyendo hipertrofia de la capa media, muscularización de pequeñas arteriolas, engrosamiento de la íntima, fibrosis de la adventicia y la formación de lesiones plexiformes. El proceso de remodelación involucra cambios en las tres paredes de los vasos (íntima, media y adventicia) siendo esto consecuencia de múltiples factores celulares, dado principalmente por cuatro mecanismos; la vasoconstricción, proliferación celular, trombosis, y factores inmunitarios e inflamatorios [7-10].

Aunque los mecanismos exactos de remodelación de arterias pulmonares que permiten el inicio y progresión de la enfermedad aún no están del todo claros, han sido identificados una serie de factores predisponentes, o bien, contribuyentes a la enfermedad, incluyendo inflamación, disfunción endotelial, anomalías en la proliferación de la pared vascular, así como también la mutación de distintos genes, entre los más estudiados el gen del receptor de la proteína morfogenética ósea 2 (BMPR2). Cabe destacar que además los factores que se describen como agravantes o “aceleradores” del deterioro clínico de quienes padecen la enfermedad siguen estando poco claros, se considera relevante la modelación del ambiente sobre una base genética predispuesta. [7, 9, 10].

Existe un gran número de mediadores y factores de crecimiento involucrados en los cambios celulares que se presentan en la hipertensión pulmonar. El principal mecanismo fisiopatológico se explica mediante un desbalance entre las vías

vasoconstrictoras y vasodilatadoras del lecho vascular pulmonar, donde la relación vasodilatación/vasoconstricción disminuye [11-12]. Este fenómeno es provocado por cambios a nivel celular en cuanto a la expresión de diferentes proteínas y moléculas reguladoras de la función vasomotora [9, 11,12].

Asociado a esto último, más recientemente, se propone una mal adaptación de la respuesta inmune del mismo lecho vascular pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar idiopática [12, 13], hallazgo sustentado por un aumento en la presencia de células inflamatorias perivasculares, incluyendo macrófagos, células dendríticas, linfocitos T, B y mastocitos, fenómeno que se relaciona además con aumento de citoquinas y quimioquinas circulantes [13].

Modelo hemodinámico del aumento de presión arterial pulmonar

En cuanto a la resistencia vascular pulmonar desde el punto de vista hemodinámico, Wood y otros investigadores recientes extrapolaron la noción de resistencia propuesta por Poiseuille-Hagen como una relación entre la presión motriz y el flujo de la circulación pulmonar. La RVP se definió como la relación de; la diferencia entre la presión arterial pulmonar promedio (mPAP) y la presión de aurícula izquierda (PAI) dividido por el gasto cardíaco (Q) [14]. Lo antes descrito puede ser expresado mediante la fórmula; $RVP = (mPAP - PAI) / Q$, que al reescribir se puede definir como; $mPAP = RVP \times Q + PAI$. Esta fórmula ha sido la base del entendimiento del comportamiento hemodinámico de la hipertensión pulmonar que podría ser causada tanto por un aumento en el gasto cardíaco, un aumento en la presión de aurícula izquierda o bien un aumento de la resistencia vascular pulmonar, y por ende identificar asociación en las condiciones causales. Se tiene conocimiento que el gasto cardíaco aumenta linealmente con el aumento del consumo de oxígeno, o bien, la carga de trabajo, y que la PAP podría permanecer dentro de los límites normales en reposo, pero teóricamente debiese aumentar en ejercicio debido a la presencia de una mayor resistencia vascular o un aumento en la presión de aurícula izquierda. Ahora bien, en condiciones fisiológicas de ejercicio físico, se ha medido y observado que la presión de aurícula izquierda se mantiene normal sin grandes variaciones, por lo

que, aquella variación en la presión de arteria pulmonar promedio se atribuye en gran medida a los cambios del gasto cardíaco [15].

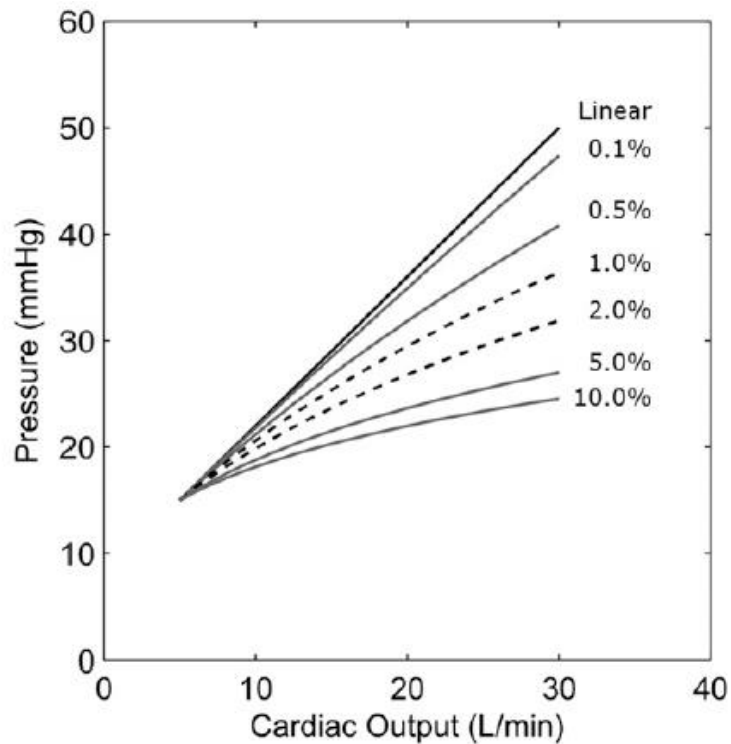


Figura n°1: El gráfico describe un modelo de relación entre presión media/flujo de arteria pulmonar con un progresivo aumento en la distensibilidad vascular pulmonar expresada como porcentajes del aumento del diámetro por milímetro de mercurio (mmHg) de presión (o α). Donde α normalmente es menor a 2%/mmHg. Una disminución en la distensibilidad podría resultar en un marcado aumento de la presión de la arteria pulmonar frente al ejercicio [14].

Se han realizado mediciones in vitro de la distensibilidad de la vasculatura pulmonar, donde se aproxima un valor promedio de 2% de cambio en el diámetro vascular por cada milímetro de mercurio (mmHg) de presión promedio [14]. Naeije y colaboradores proponen esta variación de la distensibilidad vascular como aquel factor que explica una relación mPAP/Q de tipo “casi lineal”, es decir, con una leve curvatura. Así plantean un modelo en el que la distensibilidad vascular varía entre 0,1 a 10%, observando un aumento de la mPAP frente a aumentos en el gasto cardíaco cuando la distensibilidad se acerca a valores menores mostrando por ende una pendiente lineal.

Según esta interpretación podríamos inferir que en condiciones de aumento de la resistencia vascular (como es el caso de la HAP) y además ante ejercicio físico

(entendido como aumento en el gasto cardíaco asociado a la intensidad de este) es de esperar que se observe aumento en la presión arterial del lecho vascular pulmonar, lo que explicaría la aparición de los síntomas propios de la enfermedad frente a aumentos de demanda física en aquellos sujetos que padecen la condición.

Evaluación del pronóstico y evolución

La valoración pronóstica surge de una valoración combinada del perfil clínico, capacidad del ejercicio, biomarcadores y la función del ventrículo derecho de quien padece la condición (anexo n°3).

La severidad de la enfermedad es valorada de acuerdo con la clasificación funcional de la OMS, siendo ésta una escala modificada de la clase funcional descrita por la *New York Heart Association* (NYHA). Esta escala, incorpora valoración clínica de los síntomas de: disnea, fatiga, dolor torácico y síncope, graduando severidad en cuatro estadios (de I a IV), siendo IV el más grave (anexo n°1). Actualmente, la escala modificada por la OMS de la NYHA sigue siendo una de las mejores herramientas para predecir sobrevida y progresión de la enfermedad [1-2].

Actualmente no existe un marcador específico de hipertensión pulmonar, y a lo largo del tiempo la lista de biomarcadores inespecíficos ha ido en aumento los últimos años. Hasta ahora, el péptido natriurético cerebral (BNP o proBNP) y el fragmento N-terminal del BNP (NT-proBNP) siguen siendo los únicos biomarcadores que se utilizan ampliamente en la práctica rutinaria de centros de referencia, así como en ensayos clínicos. Los niveles de BNP y NT-proBNP se correlacionan con la disfunción miocárdica y proporcionan información pronóstica al momento del diagnóstico y durante el seguimiento. Si bien, las mediciones no son específicas para HAP, ya que el parámetro podría elevarse frente a cualquier enfermedad cardíaca, este indicador puede ser de gran utilidad si es interpretado bajo contexto clínico [16-18].

La excursión sistólica del plano anular tricúspideo (TAPSE) se ha utilizado para determinar disfunción ventricular derecha, dando información de la adaptación del VD donde valores menores de 1,8 cm indicarían peor pronóstico.

Para determinar el grado funcional relacionado con la capacidad del ejercicio en HAP se utiliza comúnmente el TM6M ya que es una prueba de ejercicio submáximo que es simple, reproducible, segura, económica, aplicable a las actividades diarias, sensible a las intervenciones terapéuticas y de relevancia pronóstica. En consecuencia, el TM6M se ha utilizado como desenlace primario en la mayoría de los ensayos controlados aleatorios de terapias recientemente desarrolladas en HAP. Las distancias de marcha menores a 332 m [85] o, 250 m [100] indican un mal pronóstico de la condición.

Tratamiento de la hipertensión pulmonar

El tratamiento de la HAP está centrado principalmente en terapia farmacológica, específicamente dirigida a las vías vasoconstrictoras y vasodilatadoras afectadas, lo que incluye el uso de bloqueadores de canales de calcio, antagonistas de los receptores de endotelinas, análogos de prostaciclina, inhibidores de fosfodiesterasa- 5 (IFD5) y estimuladores del guanilato ciclasa soluble [1-2, 19]. Además, a partir del 2015, el Ministerio de Salud de Chile, otorga financiamiento, gratuito a los pacientes portadores de esta entidad dado que, las terapias de segunda y tercera línea luego de los IFD5 son en general de altísimo costo. Así, las terapias que incluyen uso de bloqueadores de receptores de endotelinas, ambrisentan o bosentan, y/o análogos de prostaciclina, como el iloprost nebulizado, son otorgados en forma permanente a los pacientes que califiquen para este beneficio [20].

Actualmente se sigue investigando el uso de terapia farmacológica orientada a contrarrestar otras vías patogénicas, como son la vía inflamatoria e inmunológica que se involucran estrechamente en el desarrollo y progresión de la enfermedad [13, 21]. Estudios clínicos han considerado el uso de anticuerpos monoclonales, para IL-6 (tocilizumab), CD20 para células B, (rituximab), e incluso inhibidor del mediador inflamatorio leucotrieno B4 (ubenimex) para el tratamiento de pacientes con HAP [21, 22]. Estos datos, nos sugieren seguir explorando otras vías patogénicas de la enfermedad para lograr identificar nuevos objetivos terapéuticos.

Hace aproximadamente dos décadas, el ejercicio físico no era considerado como medida terapéutica, especialmente para aquellos casos más severos de HAP, ya que, se afirmaba que el entrenamiento físico provocaba un impacto negativo en aquellos pacientes, aumentando la intensidad de los síntomas y contribuyendo al aumento del riesgo de muerte súbita [23, 24]. Sin embargo, desde hace aproximadamente una década, diferentes estudios clínicos han demostrado que el ejercicio físico, particularmente el entrenamiento físico de tipo aeróbico puede tener un rol beneficioso tanto en la capacidad física como en la calidad de vida de los pacientes.

Investigación del ejercicio físico como medida terapéutica

La mayoría de los trabajos realizados donde se interviene a pacientes con HAP, consisten en protocolos de entrenamiento que consideran la práctica de ejercicio aeróbico, combinado con ejercicios respiratorios y de resistencia muscular, donde se observa que la intervención aumenta la capacidad física, medida a través de la mejoría en la distancia recorrida en el TM6M, el aumento del consumo de oxígeno pico (VO_2 pico) en el test de ejercicio cardiopulmonar (TECP), mejoría en la clase funcional, y también resultados favorables en algunas variables del intercambio gaseoso medidos con el TECP [25-29]. Otro ECR, propone el entrenamiento de la musculatura respiratoria, asociada a la intervención farmacológica clásica, como medida física para el tratamiento del deterioro funcional, siendo en este caso, una intervención suficiente para generar cambios en la capacidad funcional, mejoría en la sensación subjetiva de fatiga y la función pulmonar [30].

La mejoría en cuanto a función muscular también se observó en protocolos de ejercicio aeróbico, de resistencia muscular y de entrenamiento respiratorio dirigidos, donde se evidenció mejoría en la potencia muscular [31]. El trabajo, liderado por De Man y colaboradores, luego de realizar entrenamiento físico de resistencia muscular en pacientes con HAP, describe que la intervención mejoró la capacidad aeróbica del músculo cuádriceps, aumentando la capilarización observada en biopsia muscular, y la actividad enzimática oxidativa, especialmente de las fibras tipo I, sin embargo, no se observaron cambios en el trofismo del musculo cuádriceps, en la distribución de las fibras, ni tampoco en la capacidad funcional medida a través del TM6M [32].

Un metaanálisis reciente, que analiza el ejercicio aeróbico de baja intensidad, como caminar, andar en bicicleta, levantar peso ligero, o bien realizar entrenamiento muscular inspiratorio, durante 6 a 18 semanas, encontró que los programas de entrenamiento de baja intensidad, supervisados, tienen efectos positivos en varias variables de la función cardíaca y la capacidad de ejercicio. Las mejorías documentadas en el grupo de entrenamiento incluyeron; aumento del VO₂ pico en 1,1 a 2,1 ml / kg / min, disminución de la frecuencia cardíaca en reposo y durante el ejercicio, aumento en la distancia recorrida en el TM6M entre 17 a 96 metros, mejoría de al menos un punto en la clase funcional, y mejora en calidad de vida de los pacientes [33].

En relación con las variables hemodinámicas medidas posterior al entrenamiento físico, los resultados, son aún más controversiales, ya que dos ECR de los ya mencionados, no observaron cambios significativos en presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) ni en el índice cardíaco estimados por ecocardiografía Doppler [25, 26]. Sin embargo, otro estudio, publicado recientemente, sostiene que sí hay cambios favorables en relación con las variables hemodinámicas medidas a través de cateterismo derecho en pacientes con HAP asociada a enfermedad tromboembólica crónica no operable, Ehlken y colaboradores afirmaron observar mejoría significativa en las variables; PAPs, RVP, gasto cardíaco y en el índice cardíaco, posterior a una intervención con ejercicio físico de tipo aeróbico, fuerza muscular y ejercicios dirigidos a musculatura respiratoria [34]. Otro estudio aislado, evaluó el volumen sanguíneo y velocidad de flujo máximo de la arteria pulmonar principal, medido con resonancia nuclear magnética. El estudio de Ley y colaboradores sugiere que el ejercicio generaría cambios favorables, en las variables mencionadas [35].

Hoy en día las guías clínicas europeas recomiendan que pudiese considerarse el entrenamiento físico en aquellos pacientes con HAP, en estado de desacondicionamiento físico que estén clínicamente estables y en un tratamiento farmacológico óptimo (evidencia grado IIa, nivel B) [1]. Sin embargo, la duración óptima, intensidad, frecuencia, el tipo de ejercicio, y los mecanismos por los que mejora la capacidad física, fuerza muscular y calidad de vida, siguen siendo una incógnita.

Hasta la fecha, los distintos trabajos realizados en contexto clínico de la actividad física en personas con HAP, no son comparables para llegar a determinar un protocolo estándar o uniforme. Esto último, sumado al hecho que, los estudios actuales son escasos, no es posible establecer una recomendación precisa por parte de las guías clínicas. Se hace necesario entonces, diferentes propuestas para llegar a determinar; la modalidad, intensidad, frecuencia, y duración del ejercicio para considerarlo seguro, efectivo, eficiente y reproducible en diferentes contextos clínicos.

Consideraciones prácticas para el diseño del protocolo de ejercicio

La intervención con ejercicio físico ha sido ampliamente estudiada en el contexto de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística y fibrosis pulmonar. Si bien, tales condiciones, no comparten una fisiopatología parecida a la HAP, sí se asemejan en cuanto al contexto de una enfermedad progresiva que provoca un estado crónico de déficit de aporte global de oxígeno. En el caso de la EPOC las distintas guías clínicas recomiendan en general una modalidad de ejercicio aeróbico, donde la bicicleta estática es sugerida como una herramienta de trabajo [36].

El uso de cicloergómetro en un contexto clínico de entrenamiento físico aporta ciertas ventajas en comparación al uso de una trotadora; es menos costoso, el movimiento de tronco y extremidades superiores es menor que durante una caminata o trote, lo que facilita la medición de frecuencia cardíaca (FC) y saturación de oxígeno (SpO₂), permite un ejercicio más seguro con menor riesgo de lesiones o caídas. La ATS (*American Thoracic Society*) y AACVPR (*American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation*) recomiendan la utilización de cicloergómetro para la actividad física en enfermedades pulmonares [37, 38].

En el contexto de enfermedades pulmonares, y principalmente la EPOC se recomienda una frecuencia de estímulo como mínimo 3 veces a la semana, con 20 minutos como tiempo mínimo por sesión de trabajo según la AACVPR y ACSM (y *American College of Sports Medicine*) y mayor a 30 minutos según la ATS. Proponen también una modalidad de entrenamiento interválico si el paciente no es capaz de lograr el tiempo o la intensidad propuesta. En cuanto a

la intensidad de trabajo, aunque no hay consenso sobre la intensidad óptima del ejercicio en personas con enfermedad pulmonar, la intensidad del entrenamiento aeróbico debe ser basado principalmente en una calificación de esfuerzo percibido. Se recomienda lograr al menos el 60% de la tasa máxima de trabajo (AACVPR – ATS), considerando que la intensidad debe adecuarse a cada logro del paciente. Hay que considerar que mayores intensidades de trabajo alcanzarán mayores resultados en parámetros fisiológicos, mientras que intensidades moderadas a bajas lograrán principalmente mejoría de síntomas. Se recomienda monitorear continuamente y mantener saturaciones de oxígeno sobre el 88% durante la práctica de ejercicio físico. Para mitigar tal efecto de desaturación de oxígeno presente en los pacientes con HAP, es que se consideró administrar un flujo de oxígeno estándar para todos los pacientes que permitiera evitar el efecto de hipoxemia durante la práctica de ejercicio físico [36-40].

Ya que la HAP tiene como presentación clínica un deterioro progresivo de la capacidad física y por ende compromiso de la capacidad funcional de aquellos que la padecen, se hace necesario intervenir este aspecto, que aparentemente es la pieza que hace falta en la intervención integral de los pacientes con HAP. El concepto que está detrás del tratamiento con entrenamiento físico a los pacientes es el hecho de que éste, podría eventualmente revertir algunos de los procesos fisiopatológicos involucrados en la enfermedad y así mejorar la evolución clínica de la enfermedad.

Inflamación en hipertensión pulmonar arterial

En sujetos que padecen HAP existe un estado inflamatorio local, como también sistémico, éste último se ha visto reflejado en los altos niveles de marcadores inflamatorios circulantes, tales como interleuquina-6, y alteración en la composición de las células mononucleares en sangre periférica [41].

Existe evidencia de que tanto las células vasculares como inflamatorias son una importante fuente local de quimioquinas y citoquinas, las que favorecen el proceso de remodelación vascular pulmonar en HAP [41]. Más allá del aumento de las células inmunes perivasculares y la acumulación e infiltración

intravascular, los niveles circulantes de ciertas citoquinas y quimioquinas están anormalmente elevadas, interleuquina 1- β (IL-1 β), IL-6, IL-8, proteína quimioatrayente monocítica-1, y factor de necrosis tumoral α (TNF- α) entre otras. Se ha visto, además, que algunas de estas citoquinas se correlacionan con el deterioro de parámetros clínicos, e incluso como predictores de sobrevida y mortalidad de quienes padecen HAP [41-44]. En una investigación clínica se cuantificaron niveles séricos de citoquinas en 60 pacientes con HAP idiopática y hereditaria. Se observó que los niveles circulantes de IL-2, IL-6, IL8, IL10 e IL-12p70 tuvieron una correlación significativa con la sobrevida [42].

Interleuquina-6 ha sido particularmente estudiada como un mediador importante en la fisiopatología de la HAP [45]. Son múltiples los estudios donde determinan que tanto la hipertensión pulmonar idiopática, como aquella que se asocia a alguna otra enfermedad concomitante, se encuentran compartiendo un rol clave de IL-6 en su patogenia.

Se ha visto que IL-6 fomenta la hipertensión pulmonar inducida por hipoxia, agravando la resistencia vascular pulmonar [46].

Un estudio realizado por Steiner y colaboradores intentó investigar el rol de IL-6 en la patogénesis de la enfermedad pulmonar vascular, donde midieron índices de remodelación vascular en un modelo murino de HAP, que consistió en ratones transgénicos con sobreexpresión de IL-6 (Tg (+)). Este estudio plantea y sustenta la hipótesis que IL-6 promueve directamente un medio pro-proliferativo resistente a la apoptosis en el lecho vascular arterial pulmonar, dando como resultado un reflejo de vasculopatía que se observa en pacientes con HAP grave. Además, los autores sostienen que este modelo murino de HAP replica la fisiopatología de HAP presente en humanos, con la muscularización y los cambios arteriolares oclusivos que ocurren en el lecho vascular distal, conduciendo a una elevada resistencia vascular pulmonar y secundariamente una sobrecarga de presión crónica en la arteria pulmonar y el ventrículo derecho [47].

Un grupo de investigadores plantea un mecanismo hipotético mediante el cual IL-6 participa de manera relevante en el proceso de remodelación vascular siendo éste un estimulador de la proliferación y antiapoptosis de las células

musculares lisas de la vasculatura pulmonar a través de un *upregulation* del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y un *downregulation* de BMPR2 y el factor de crecimiento transformante del receptor beta 2 (TGF β R2) [22]. Este proceso se vería incluso exacerbado de manera patológica, mediante una retroalimentación positiva de la producción de IL-6, donde linfocitos y monocitos junto a células endoteliales y musculares lisas, fomentarían la producción local de la citoquina, favoreciendo así el crecimiento celular aberrante de la pared vascular.

Estos antecedentes apoyan el supuesto de que la progresión de la remodelación vascular estaría regulada en gran medida por IL-6.

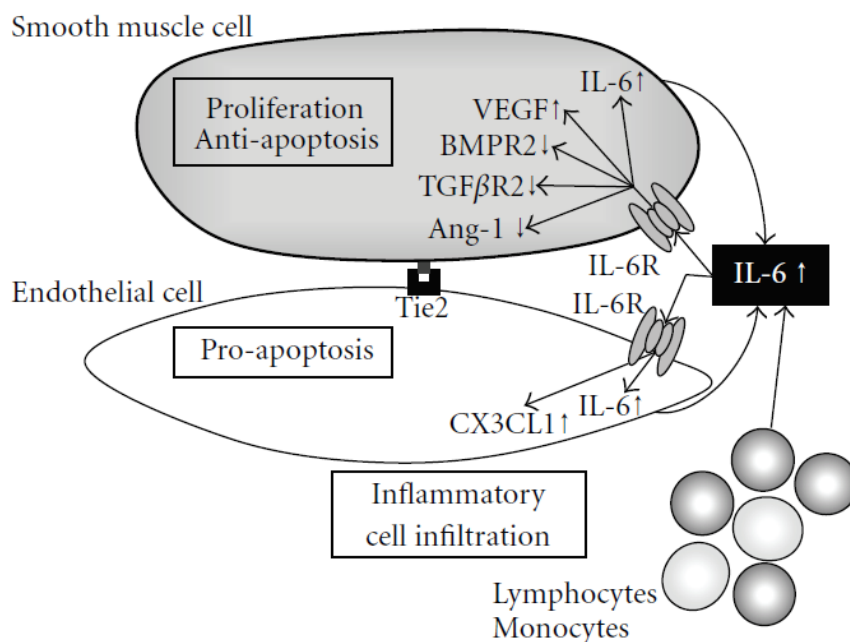


Figura nº2: Mecanismo hipotético del rol de IL-6 en el desarrollo de hipertensión pulmonar. Extraído de Furuya y cols [22]. IL-6: interleuquina 6, IL-6R: receptor de IL-6, VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular, BMPR2: receptor de proteína morfo genética ósea tipo II, TGF β R2: factor de crecimiento transformante del receptor beta 2. Ang-1: Angiotensina-1, Tie2: Receptor de angiotensina-1, CX3CL1: fractalquina.

La proteína c reactiva (PCR) es un marcador de inflamación y daño del tejido, producido por el hígado donde su principal estimulante es IL-6. Los niveles plasmáticos elevados de PCR son considerados un predictor del riesgo

importante para los eventos cardiovasculares, principalmente en la arterioesclerosis, demostrando un rol activo en la fisiopatología de la pared vascular [48]. Si bien, actualmente el rol de la PCR en la hipertensión pulmonar no está claro, hay antecedentes de que esta proteína de fase aguda se relaciona directamente con mortalidad y deterioro clínico de aquellas personas que padecen la enfermedad, donde mayores niveles de PCR se asociaron a etapas más avanzadas de la enfermedad. En tal estudio, se describe también, que este marcador inflamatorio varía de manera asociada a la respuesta clínica del paciente en tratamiento [49].

Estrés oxidativo en hipertensión pulmonar arterial

En la actualidad, se ha estudiado de manera extensa, tanto en modelos animales como en humanos, el rol que ejerce el estrés oxidativo en la remodelación de la vasculatura pulmonar. Se ha visto que la excesiva peroxidación lipídica participa en la proliferación anormal de las células musculares lisas de los vasos sanguíneos [50, 51]. Está descrito que, tanto a nivel de tejido pulmonar, como sanguíneo y urinario, las personas que padecen HAP tienen disfunción el balance redox, con una tendencia al estado prooxidante [52-54]. Existe evidencia clínica de niveles elevados de peroxidación lipídica en pacientes con hipertensión pulmonar [54], junto con una presencia elevada de F2-isoprostanos en muestras de orina, y que este último factor se asoció, de manera independiente, con sobrevida de los pacientes [55].

La presencia excesiva de especies reactivas de oxígeno, (EROs), puede promover vasoconstricción, proliferación de células musculares lisas, y remodelación vascular, por ende, estaría probablemente contribuyendo en gran medida la generación de HAP [56].

La HAP se caracteriza por un déficit de la producción de NO asociado a disminución de L-arginina como sustrato, como también aumento del consumo de NO en reacciones de oxidación. Existe literatura que describe una actividad disminuida de enzimas antioxidantes en células del epitelio bronquial, particularmente de superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx) en sujetos que padecen la enfermedad, esto último contribuye al aumento de anión

superóxido y su consecuente reacción con el NO disponible, formando peroxinitrito y el daño celular que conlleva este proceso, de esta manera contribuyendo a la disfunción endotelial y el aumento del tono vascular [57].

Los agentes antioxidantes de origen no enzimático también presentaron diferencias significativas en cuanto a su presencia en HAP, donde sujetos que padecen la condición muestran niveles de vitamina E disminuidos en comparación al grupo control y concentraciones de glutatión (GSH) disminuidas [57, 58].

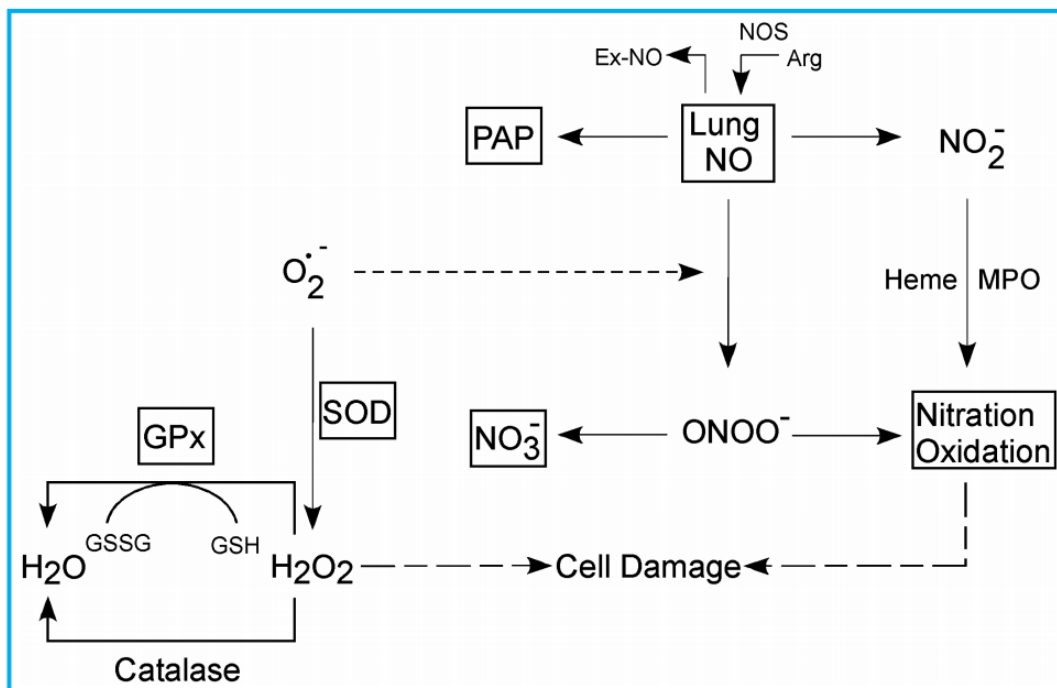


Figura n°3: Modelo esquemático que explicaría la vía del consumo de NO. El aumento en la producción de EROs y una reducción de los niveles de SOD permitirían un aumento en la tasa de reacción del superóxido con el NO formando peroxinitrito, el cual provoca nitración de proteínas. El NO podría también ser consumido por su reacción con oxígeno, hemoglobina y proteínas que contengan grupo hemo. La desregulación de NO y los antioxidante SOD y GPx contribuyen a la hipertensión pulmonar. PAP=presión de arteria pulmonar; NO= óxido nítrico; eNO= óxido nítrico exhalado; NOS= óxido nítrico sintasa; NO₂⁻ = nitrito; NO₃⁻ = nitrato; ONOO⁻ = peroxinitrito; MPO= mieloperoxidasa; SOD=superóxido dismutasa; GPx= glutatión peroxidasa; GSH=glutatión; O₂⁻= anión superóxido; H₂O₂= peróxido de hidrógeno; GSSG = glutatión disulfide.

Los autores proponen que la pérdida de NO contribuye en cierta medida a la baja expresión de SOD, en sus formas extra e intracelular en HAP idiopática.

Una de las herramientas usadas para describir perfil antioxidante plasmático es el método FRAP (por sus siglas en inglés de; *ferric reducing antioxidant power*), que para cuantificar capacidad antioxidante se basa en una metodología de transferencia de electrones. Este método determina la capacidad para reducir el hierro férrico. El método descrito por Benzie y Strain [59] utiliza la reducción del complejo Fe³⁺-TPTZ (hierro-tripiridiltriazina), a Fe²⁺-TPTZ para medir la capacidad del plasma para reducir Fe³⁺ a Fe²⁺ y tal habilidad estaría relacionada con la capacidad antioxidante no enzimática del sistema. No hay estudios clínicos que describan medición de FRAP en personas que padezcan HAP, y pareciera ser interesante describir tal y observar el comportamiento una vez realizado el entrenamiento físico en estos pacientes.

Ejercicio físico como modulador de inflamación y estrés oxidativo

Los beneficios cardiovasculares del ejercicio han sido asociados, entre otras cosas, a una disminución del estado inflamatorio sistémico [60] y la modulación del balance redox [61]. El ejercicio, de manera regular, reduce los niveles de PCR [62] y de IL-6, tanto en jóvenes, sujetos de mediana edad y adultos mayores [60-65].

Un estudio clínico reciente, describió cambios en algunas variables inflamatorias e inmunológicas luego de una carga aguda de ejercicio en pacientes con hipertensión pulmonar. Este, tuvo como propósito evidenciar la respuesta inflamatoria e inmunológica de pacientes con HAP inmediatamente después de la realización de una prueba de ejercicio cardiopulmonar y comparar los resultados con un grupo control. Observaron que los pacientes con hipertensión pulmonar tuvieron niveles plasmáticos basales elevados de IL-6, y que la carga aguda de ejercicio, además de ser segura, modificó favorablemente los niveles de IL-6, disminuyendo esta variable. Aunque este trabajo posee algunas limitaciones, el valor que tiene es el de sugerir y exponer a discusión que el ejercicio físico sería una intervención segura que modifica el perfil inflamatorio de los pacientes con HAP [66].

Ahora bien, el ejercicio físico también tendría una acción relevante sobre el balance redox, actuando como un modulador de las concentraciones de EROs. Se cree que la respuesta al ejercicio físico se relaciona con un aumento en la

expresión de enzimas antioxidantes [67]. Actualmente, no existe evidencia de los efectos, que tiene el entrenamiento físico, sobre los cambios que genera en un perfil antioxidante, en sujetos que padecen HAP. Colombo y colaboradores realizaron un estudio en el que relacionaron la práctica de ejercicio aeróbico con la estimulación de la producción de peróxido de hidrógeno y la angiogénesis, donde observaron en un modelo de ratas con HAP que el ejercicio provocó estimulación de la producción del factor de crecimiento endotelial y la consecuente angiogénesis fisiológica de la pared vascular pulmonar, además esto se acompañó de la mejoría de la actividad antioxidante de las enzimas GPx y CAT en el parénquima pulmonar de las ratas con HAP entrenadas. El modelo animal mencionado propone el estímulo del entrenamiento físico aeróbico como mitigante del efecto deletéreo de la actividad enzimática antioxidante en la vasculatura pulmonar del modelo animal de HAP (inducida con monocrotalina) [68].

Según las vías antioxidantes y proinflamatorias involucradas en el desarrollo de HAP, se relacionarían de manera estrecha con efectos descritos en la práctica de ejercicio físico de manera regular, por tanto, se propone a éste como modulador de tales vías. Según un modelo propuesto por Richter, el ejercicio físico modularía el estado inflamatorio sistémico, reduciendo niveles plasmáticos de PCR y TNF- α a través de la liberación de distintas mioquinas liberadas por el tejido muscular. El ejercicio crónico provocaría una liberación periódica de IL-6 seguida de la aparición del antagonista del receptor de Interleuquina-1 (la cual inhibe la acción proinflamatoria de IL-1 β) y de Interleuquina-10 (la cual regula negativamente la respuesta inmune adaptativa). Además, se ha mostrado que IL-6 ejerce efectos inhibitorios sobre la producción de TNF- α e IL-1. Paralelamente, proponen que el entrenamiento físico modula el perfil redox mediante el aumento en la expresión de enzimas antioxidantes y la inhibición de NADPH en respuesta a un entrenamiento físico regular (estímulo crónico), y que, si bien el ejercicio provocaría aumento en la producción de radicales libres el efecto protector se explicaría por la teoría de hormesis donde un agente en dosis altas es perjudicial para el sistema, sin embargo, el efecto del mismo agente en dosis bajas podría generar efectos adaptativos beneficiosos en las células y por consiguiente en el organismo [69]. El fenómeno de poder antiinflamatorio y

antioxidante que ejerce el ejercicio físico no ha sido estudiado en el contexto de la HAP.

En relación con lo antes expuesto, cabe preguntarse si; el ejercicio físico cardiorrespiratorio en sujetos que padecen HAP provoca cambios favorables a nivel clínico funcional asociado a disminución del estado inflamatorio sistémico reflejado en cambios de IL-6, PCR, así como también mejoría en el poder reductor del plasma.

HIPOTESIS

La realización de ejercicio físico cardiopulmonar provoca mejoría en la capacidad de tolerancia a la fatiga, tolerancia a realizar carga máxima y el estado funcional de sujetos que padecen hipertensión pulmonar, acompañándose de; disminución en niveles séricos de IL-6, PCR y aumento en el poder reductor del plasma.

OBJETIVO PRINCIPAL

Llevar a cabo un protocolo de ejercicio físico cardiopulmonar en personas que padecen hipertensión arterial pulmonar y describir los eventuales cambios en la capacidad para realizar ejercicio, la capacidad funcional, niveles séricos de PCR, IL-6 y poder reductor del plasma mediante la medición de FRAP.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1.- Diseñar un protocolo de entrenamiento físico cardiorrespiratorio para sujetos que padecen hipertensión arterial pulmonar.
- 2.- Observar y describir cambios en la capacidad física y funcional de los sujetos que padecen hipertensión arterial pulmonar posterior a un protocolo de ejercicio cardiorrespiratorio a modo interválico.
- 3.- Describir el efecto, de un entrenamiento físico cardiorrespiratorio, en niveles plasmáticos de IL-6, PCR y poder reductor del plasma en sujetos que padecen hipertensión arterial pulmonar.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio:

Estudio piloto fase IIa, cuantitativo, experimental, longitudinal, prospectivo.

Lugar de estudio:

Gimnasio de medicina física del Instituto Nacional del Tórax (INT, centro de referencia nacional de HAP)

Laboratorio de Mecanismos de estrés y adaptación vascular, Programa Fisiopatología, ICBM.

Muestra

Para este estudio se consideró la incorporación de dos grupos, para los que se calculó el tamaño muestral en base a un poder estadístico de 0,8; una diferencia mínima entre los promedios de un 35%, una desviación estándar de los residuales de un 20%, un valor de alfa de 0,05, lo que resulta en que se requieren 10 individuos para cada grupo. Sin embargo, la duración del proyecto, 1 año, solo permitió incorporar 7 individuos controles y 8 individuos que entraron al grupo intervenido debido a las dificultades que surgieron en cuanto al cumplimiento de plazos para finalizar el proyecto.

Criterios de inclusión

1. Personas con diagnóstico de hipertensión pulmonar previo (HAP grupo I, del subtipo idiopático, familiar, asociado a enfermedad del tejido conectivo o cardiopatía congénita), realizado según las recomendaciones de las guías clínicas [1].
2. Edad entre 18 y 60 años.
3. Clase funcional II o III.
4. Sin exacerbaciones u hospitalizaciones los últimos 3 meses.
5. Sin cambios en su terapia farmacológica los últimos 3 meses.
6. Haber firmado consentimiento informado

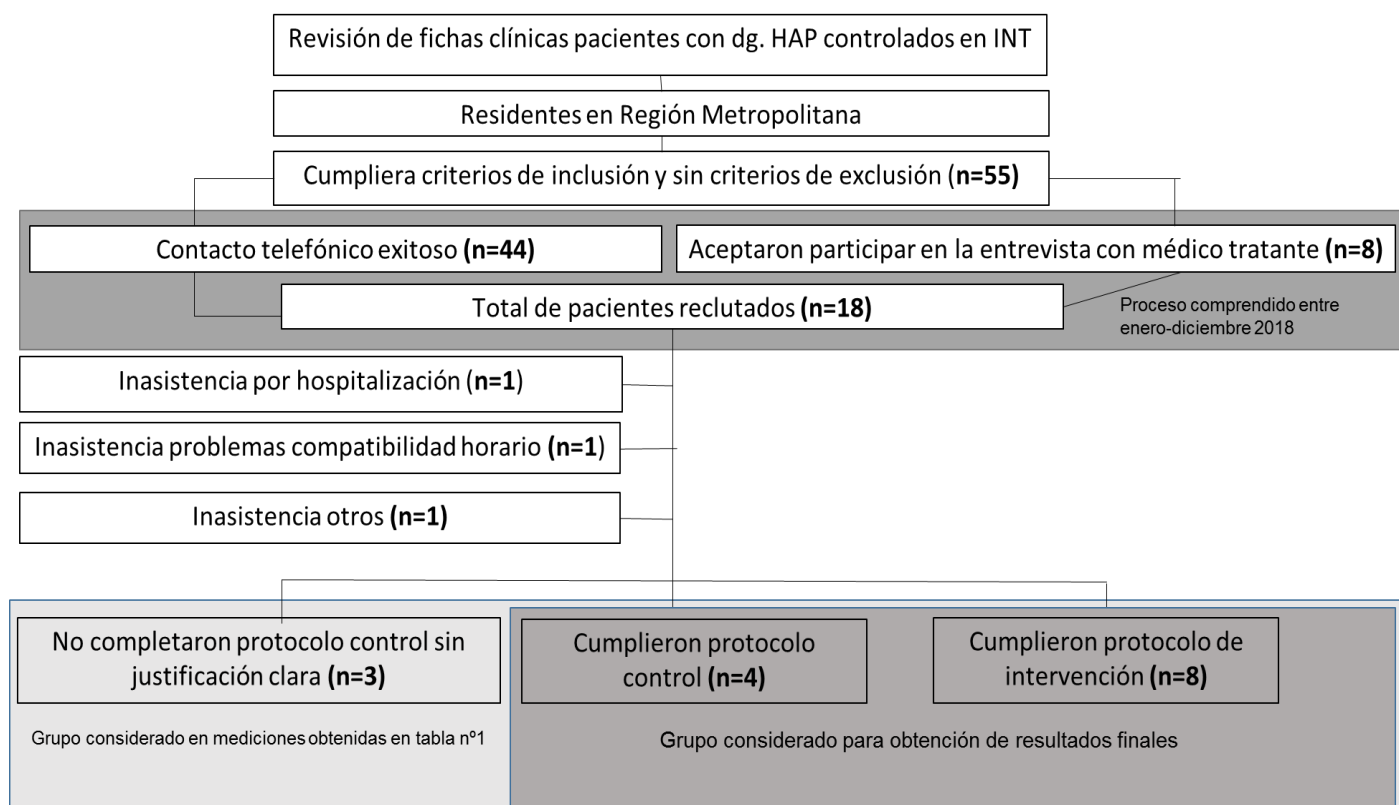
Criterios de exclusión

1. Haber presentado recientemente (hace menos de 3 meses) síncope.
2. Presentar alguna patología musculoesquelética o bien vascular que impida o dificulte la realización del programa de entrenamiento físico.
3. Infarto agudo al miocardio reciente (hace menos de 3 meses).
4. Hipertensión arterial sistémica descompensada en tratamiento.
5. Trombosis venosa profunda reciente (menos de 1 mes) o tromboembolismo pulmonar reciente (últimos 3 meses).
6. Antecedentes de enfermedad coronaria sintomática.
7. Presentar anemia, es decir, hemoglobina en valores <13 gr/dl para hombres, y <12 gr/dl para mujeres [71].
8. Antecedentes de insuficiencia renal crónica, con valores de velocidad de filtración glomerular (VFG) menor a 60 ml/min/ $1,73$ m² estimada con ecuación Cockcroft-Gault ó MDRD, o bien, antecedentes de daño renal [72].
9. Antecedentes de insuficiencia hepática.
10. Consumo vitaminas y/o minerales (incluyendo calcio) o productos dietéticos especiales (salvado, aceite de onagra, leche con ácidos grasos omega-3, flavonoides, etc.), en los últimos 3 meses.
11. Cualquier otra comorbilidad significativa que a criterio del médico tratante limite al usuario para participar en las intervenciones que contempla el estudio.
12. Estar incorporado, previamente, en algún programa de rehabilitación física.

Selección de pacientes

Se llevó a cabo una revisión de las fichas clínicas de aquellos pacientes que registraran diagnóstico de hipertensión pulmonar clasificada clínicamente en el grupo I de la OMS y que hayan estado concurrendo al instituto en forma activa desde el momento en que se inició el reclutamiento. De aquellas, se descartaron los sujetos residentes fuera de la Región Metropolitana cercano al 30% del total de pacientes registrados [3]. Luego se realizó un filtro de aquellos que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados. En tal proceso se seleccionó un total de 55 pacientes que llevaban control sistemático con médico especialista en el Instituto Nacional del Tórax. Se realizó llamado telefónico dirigido, consultando sobre el interés por participar en el estudio, siendo exitoso en un total de 44 pacientes. Ingresaron al estudio un total de 18 pacientes, de los cuales 3 de ellos fueron excluidos por presentar problemas de salud o bien dificultades para asistir a las sesiones de medición y entrenamiento. Finalmente se consideraron 15 pacientes formalmente reclutados en el estudio.

Debido a la dificultad para reclutar pacientes, considerando que el proceso se llevó a cabo a partir de enero a diciembre del año 2018, es que fueron siendo considerados inmediatamente para ingresar al grupo de intervenidos.



Cada participante firmó un consentimiento informado diseñado exclusivamente para el presente estudio. Tal documento se presentó al comité de ética del Servicio de Salud Metropolitano Oriente, y fue aprobado con fecha noviembre 2018 (anexo nº4).

Cada paciente contestó un cuestionario de calidad de vida relacionado con salud (short-form-36 versión española 1.4, anexo nº5). Se entregó también una encuesta de frecuencia de consumo de alimentos que el paciente respondió de manera individual. Éste tuvo como finalidad excluir a algún participante que consuma polivitamínicos o suplementos antioxidantes. Se citó al paciente a una toma de muestra sanguínea en el hospital (INT) y también a la evaluación de pruebas clínicas.

Un grupo realizó el protocolo de ejercicio (grupo intervenido o GI) mientras que el otro grupo no tuvo intervención (grupo control o GC). De manera individual, los pacientes que finalizaron cada fase de intervención (tres meses para el grupo control) ya sea del GC o GI fueron nuevamente sometidos a un proceso de evaluación tanto de parámetros clínicos como de análisis sanguíneos (anexo nº7).

Los sujetos fueron evaluados previo y posterior a la intervención.

MEDICION

1. Medición de variables funcionales

El test de marcha 6 minutos fue realizado por personal calificado del INT, mientras que; el test de carga incremental y test de carga constante fueron realizados por el investigador, así como también el análisis de los resultados obtenidos. Entre cada prueba funcional hubo una diferencia de al menos 48 horas para realizar cada medición.

1.1 Test de carga incremental (TCI): Se llevó a cabo antes de la intervención, y tuvo como finalidad determinar intensidad de trabajo máxima, de tal manera, diseñar un protocolo de intervalos de carga ajustado para cada paciente. Ya que la carga ofrecida por el cicloergómetro (marca Monark Ergonomic828E®) fue mediante el ajuste de una resistencia ejercida en kilopondios (kp), se registró tal

carga como resultado final de la prueba. Posteriormente se realizó la conversión a vatios (como unidad de medida para el trabajo realizado). Para tal cálculo primero fue necesario determinar la velocidad (en metros por minuto) considerando las revoluciones por minuto (RPM) según la siguiente fórmula:

$$\text{Velocidad (mt/min)} = \text{RPM} * 3,71 * 1,62$$

Donde los factores; 3,71 y 1,62 corresponden a la cantidad de vueltas de la rueda con relación al pedal y el perímetro de la rueda respectivamente según el fabricante. Tal cálculo, permitió determinar la potencia en unidad de medida kilopondio-metros (kpm), según:

$$\text{Potencia en kilopondio metros (kpm)} = \text{kp} * \text{velocidad.}$$

Y luego los Vatios, según:

$$\text{Potencia en Watts} = \text{kpm} / 6,12$$

Finalmente, tal unidad se ajustó al peso de cada individuo para obtener carga máxima lograda en Watts por kilogramos (W/kg), variable que fue considerada posteriormente en el análisis estadístico.

El test de carga incremental en cicloergómetro comienza con dos minutos de descanso, seguido de tres minutos de pedaleo sin carga, luego se realiza un aumento de carga incremental en escalada, donde se aumentó la carga en ¼ de kilopondio, cada 1 minuto hasta alcanzar algún criterio de detención de la prueba. La carga de trabajo máxima se determinó como la carga máxima (en kilopondios) que el sujeto logró sostener, a una frecuencia de pedaleo mayor o igual a 50 ratios por minuto (rpm), por al menos 30 segundos antes de haber detenido la prueba. Los criterios de detención de la prueba fueron; dolor torácico sugerente de isquemia, desaturación considerada como menor de 90%, palidez repentina, pérdida de la coordinación, confusión mental, disnea y/o fatiga insostenible, percepción de esfuerzo mayor o igual a 8 según escala Borg. Se realizó un aporte de 4 lt/min de oxígeno mediante cánula nasal durante todo el proceso de medición.

1.2 Test de carga constante (TCC): Se llevó a cabo antes y después de la intervención. Se realizó hasta siete días después de finalizado el protocolo de entrenamiento a intervalos. El test de carga constante se inició con 3 minutos de calentamiento (pedaleo) con carga cero y manteniendo éste a 50 a 60 rpm. Se aumentó al 70% de la carga máxima obtenida en el TCI, y se mantuvo tal intensidad hasta que el paciente no lograra mantener la cadencia del pedaleo o bien, hasta que se cumpliera alguno de los criterios de detención de prueba anteriormente señalados para el TCI. El parámetro registrado fue el tiempo máximo logrado por el sujeto, siendo capaz de soportar la cadencia del pedaleo (50 a 60 rpm). Este test se realizó al menos con 48 horas después del TCI. Esta prueba permitió evaluar el tiempo que el sujeto fue capaz de mantener la carga preestablecida (capacidad de resistencia al esfuerzo) además de otras variables fisiológicas y clínicas (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, disnea y fatiga de extremidades inferiores). Se realizó un aporte de 4 lt/min de oxígeno mediante cánula nasal durante todo el proceso de medición.

1.3 Test de marcha 6 minutos (TM6M): se realizó, hasta un mes antes del inicio de la intervención clínica y hasta una semana después de la intervención clínica. Se cuantificó la distancia recorrida en metros durante una caminata rápida en 6 minutos. Dicha prueba fue realizada por un kinesiólogo/a del INT. El protocolo utilizado fue basado en la declaración de la Sociedad Americana del Tórax (ATS) [73], y según la ecuación de referencia para el test de marcha 6 minutos en adultos sanos de Enright [74].

1.4 Test de ejercicio cardiopulmonar (TECP): Del total de pacientes reclutados en el estudio, sólo 10 sujetos realizaron la prueba cardiopulmonar de ejercicio antes de iniciar el protocolo. Se utilizó un equipo Última Med Graphics ®. El examen fue realizado por tecnólogo médico del institutito y supervisado por médico en el laboratorio de función pulmonar. La medición de gases fue mediante técnica de respiración a respiración. El equivalente ventilatorio (VE/VCO₂) fue estimado en el umbral anaeróbico calculado mediante técnica V-Slope.

2. Medición de variables sanguíneas

Las extracciones de muestras sanguíneas fueron realizadas en el laboratorio de toma de muestras del INT, siempre con al menos 48 horas antes o después de cualquier medición funcional. A cada individuo se le extrajeron dos muestras sanguíneas, una al inicio y otra una vez finalizado el protocolo. Los análisis sanguíneos, para medición de PCR y NT-ProBNP, fueron realizados por tecnólogos médicos del laboratorio del establecimiento. A su vez, se reservó parte de las muestras sanguíneas, que fueron trasladadas desde el lugar de muestreo, para luego ser centrifugadas. Se utilizó una centrífuga Sigma Laborzentrifugen 3 K 12®. La centrifugación de las muestras sanguíneas se llevó a cabo a 8° C, durante 10 minutos, a 2.400 rpm, (a 1000 xg), en tal proceso se extrajo el plasma, almacenando éste en un *deep freezer* manteniendo la cadena de frío a una temperatura de -20°C primeros dos días y posteriormente almacenadas a - 80°C hasta el proceso de análisis. El análisis de muestras sanguíneas se llevó a cabo en laboratorio de mecanismos de estrés y adaptación vascular del programa de fisiopatología del Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM).

Se cuantificaron los niveles de IL-6 y poder reductor del plasma mediante la técnica FRAP [59] de las muestras plasmáticas almacenadas. Estos análisis fueron realizados por el tutor del proyecto y el investigador.

A continuación, la descripción de técnica usada para la medición de cada parámetro descrito:

2.1 Interleuquina- 6: Para tal medición se usó un test de ELISA de alta sensibilidad (Kit para IL-6, NC HEA079Hu, Empresa Cloud-Clone Corp. USA ®).

2.2 Proteína C Reactiva (PCR): Esta es una determinación de rutina en el Instituto Nacional del Tórax, donde un tecnólogo médico analizó muestras mediante inmunturbidimetría con partículas de refuerzo. Los resultados fueron expresados en miligramos por litro (mg/L) y fueron considerados valores normales dentro del rango entre 0.0 hasta 5.0 mg/L.

2.3 Capacidad antioxidante del plasma: Mediante técnica de FRAP (del inglés *Ferric reducing ability of plasma*). Esta se basa en la capacidad del plasma de

reducir el ion férrico. Brevemente, se incubó una mezcla de solución FRAP (0,3M de tampón acetato: 0,01 M de tripirinil-s-tirazina: 0,02 M de FeCl₃ x 6H₂O, 10:1:1), posteriormente se incubó, a 25°C en obscuridad, la mezcla de solución FRAP con una alícuota de plasma y se leyó la absorbancia luego de 10 minutos, en espectrofotómetro a 593nm (espectrofotómetro UV-Vis 6305, Jenway ®). Se calculó la cantidad de ion ferroso producido (Fe²⁺), de acuerdo con una curva estándar.

3. Medición de variables hemodinámicas

3.1 Ecocardiografía: Las ecocardiografías consideradas en el análisis estadístico fueron realizadas hasta 13 meses previos a la intervención. Se consideró como parámetro descriptivo de la función ventricular derecha la determinación del desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (*tricuspid annular plane systolic excursion*, TAPSE). Y se consideró también la estimación de la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs). Ambos parámetros, fueron extraídos del informe médico ecocardiográfico.

3.2 Precursor del péptido natrurético cerebral (Pro-BNP): Se determinaron los niveles sanguíneos. El análisis, fue llevado a cabo por un tecnólogo médico del INT en el laboratorio de la institución. La muestra sanguínea para tal análisis fue la misma extraída para la medición del resto de las variables sanguíneas (PCR, IL-6 y FRAP). La técnica usada fue una prueba de fluorescencia unida a enzima (*enzyme-linked fluorescent assay*). Los resultados fueron expresados en picogramos por mililitro (pg/mL). Fueron considerados valores normales comprendidos entre 0 a 125 pg/mL.

INTERVENCION

Protocolo de entrenamiento físico

La intensidad del entrenamiento fue definida para cada sujeto, según la carga máxima de trabajo obtenida en el TCI. El entrenamiento cardiopulmonar se llevó a cabo en el mismo cicloergómetro en el que fue medido el sujeto. Se diseñó un protocolo con intervalos de intensidad, con bloques de 5 minutos, siendo 2 minutos a carga del 70% de la carga máxima de trabajo según corresponda, y 3 minutos a una carga cero, hasta completar 33 minutos de trabajo sostenido, es decir 6,6 bloques de cinco minutos cada uno. A continuación, se muestra un esquema representativo de la intensidad y tiempos de trabajo de cada sesión de entrenamiento:

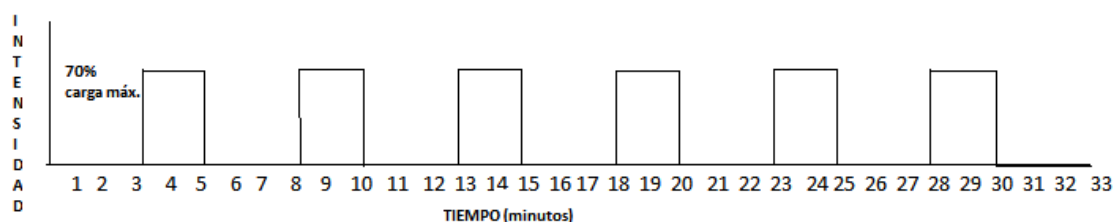


Figura n°1: Descripción gráfica de la variación de intensidad del entrenamiento durante una sesión de entrenamiento.

Cada sesión de ejercicios fue supervisada continuamente y tuvo una duración de 33 minutos como ya se mencionó, tal tuvo frecuencia de asistencia de 2 veces por semana, hasta completar 20 sesiones.

Se registraron signos vitales al inicio de cada sesión, así como también inmediatamente una vez detenida la actividad, y 5 minutos después de haber finalizado, la frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno fue monitoreada durante los 33 minutos de entrenamiento. La saturación de oxígeno y frecuencia cardíaca medida con oximetría de pulso (oxímetro de pulso marca Nonin Medical Inc., Plymouth, Mn., USA), presión arterial sistémica sistólica y diastólica (esfigmomanómetro digital de brazo marca Omron Hem 7120 ®), y una estimación de disnea mediante escala de Borg (anexo n°8). Además, se administró oxígeno durante la realización de las actividades en cicloergómetro (TCI, TCC y cada sesión de ejercicios) a todos los pacientes, siendo un aporte estándar de 4 Lt/min de oxígeno a través de cánula nasal.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se consideraron, para el análisis estadístico, sólo aquellos participantes que hayan cumplido al menos el 80% de las sesiones de intervención programadas (8 sujetos entrenados). En cuanto al grupo control, se consideraron las mediciones basales de los 7 sujetos reclutados, sin embargo, para la comparación de resultados de cada prueba funcional y de los parámetros sanguíneos se consideraron en el análisis estadístico las mediciones de 4 sujetos que lograron completar las mediciones.

Se utilizó el software GraphPad Prism 7® para el análisis de la información. Para la determinación de distribución de los datos se aplicó la prueba de distribución de datos Shapiro-Wilk. Los resultados de las características de la población se expresaron como medianas y sus intervalos con el valor mínimo y máximo. Las variables con distribución no paramétricas fueron analizadas con test Wilcoxon para analizar diferencia estadística dentro de un mismo grupo de aquellas variables continuas. Se aplicó test de Mann-Whitney para determinar diferencias estadísticas entre cada grupo con las variables continuas. Para el análisis de las variables fisiológicas en los distintos tiempos del protocolo se utilizó la prueba de Kruskal Wallis para observar diferencias en las sesiones de inicio, mitad y el final del protocolo. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa en los casos donde el valor de p fue menor que 0,05 [79].

RESULTADOS

1. Características de la población.

Del total de la población incluida en el estudio (n=15) 8 participantes fueron considerados en el grupo intervenido, de éstos 1 de sexo masculino. La mediana de edad se distribuyó en los 38 y 51 años para el grupo control e intervenido respectivamente. Según su índice de masa corporal (IMC) del grupo intervenido sólo 1 participante tuvo clasificación nutricional dentro de lo normal, donde 3 sujetos presentaron sobrepeso, y el 50% restante presentaba obesidad (según OMS). Del total de pacientes del grupo control 3 de ellos presentaban un IMC dentro de lo normal, mientras que 2 sujetos tenían sobrepeso y 2 obesidad. Según la clasificación de funcionalidad de la OMS el 80% corresponde a población en clase funcional II, mientras que hubo 3 sujetos considerados en el grupo control con clase funcional III. La capacidad funcional puede ser observada con el TM6M, la distancia recorrida por parte de los pacientes incorporados en el grupo control, fueron menores en comparación al grupo intervenido, siendo una diferencia no estadísticamente significativa ($p=0.35$, mediante test Mann-Whitney). En relación con la diferencia de valores en la concentración plasmática de Pro-BNP y la medición del TAPSE con ecocardiografía, entre ambos grupos, sí hubo diferencias significativas al considerar la totalidad de resultados obtenidos del grupo control ($p=0.02$ y $p=0.04$ respectivamente mediante test Mann-Whitney).

Del total de pacientes reclutados, 10 sujetos realizaron una prueba cardiopulmonar de ejercicio (8 intervenidos y 2 del grupo control) en estado basal. De dicha prueba funcional destacamos los valores promedio de consumo de oxígeno pico (VO_2 mlO₂/min/Kg) 14,2 [11,4 – 16,9], el equivalente ventilatorio del CO₂ (VE/VCO₂) 40 [33 - 43] y el trabajo realizado 77 [53- 100] Watts.

Hubo 3 pacientes del grupo control que abandonaron el protocolo, donde la problemática de adherencia fue la incapacidad de asistir por incompatibilidad horaria de actividades académicas o de trabajo. En el anexo n°6 se puede observar tabla con la especificación de la medicación usada regularmente por los sujetos, donde esta información se muestra resumida en la tabla n°1 a continuación.

	Control	Intervenidos
Pacientes (n)	7	8
Género femenino/masculino (n)	7/0	7/1
Edad	38 [19-70]	51 [23-68]
Tiempo diagnóstico (años)	7 [1-13]	8 [2-30]
IMC (kg/m2)	23 [18,0 – 31,0]	28 [23,3 – 36,0]
Clasificación funcional WHO		
II	4	8
III	3	
TM6M (m)	506 [262 - 567]	525 [354-578]
ProBNP (pg/mL)	1021 [34 - 3613]*	234 [32 - 514]*
TAPSE (mm)	15 [10 - 23]**	22 [14-27]**
PAPs (mmHg)	73 [48,0 – 110,0]	73 [57,4 – 95,0]
PCR (mg/L)	2,15 [0,4 – 11,1]	3,40 [0,3 – 6,8]
Monoterapia farmacológica	0	5
Biterapia farmacológica	4	1
Triterapia farmacológica	3	2

Tabla nº1: La información está representada como número de sujetos (n). En donde corresponde se describe la mediana y su respectivo intervalo como rango mínimo y máximo. WHO; world health organization, o bien, Organización Mundial de la salud en español, Tiempo diagnóstico: tiempo transcurrido desde la confirmación diagnóstica mediante cateterismo derecho, IMC; Índice de masa corporal, HAP; hipertensión arterial pulmonar, TM6M; test de marcha 6 minutos, Pro-BNP; precursor del péptido natrurético cerebral, TAPSE; por sus siglas en inglés de excursión sistólica del anillo tricuspídeo; PAPs; presión arterial pulmonar sistólica, PCR; proteína C reactiva. * $p=0,02$, ** $p=0,04$.

2. Pruebas funcionales

2.1 Test de carga incremental.

En las tablas nº2 y 3 se detallan los resultados obtenidos en el test de carga incremental del grupo control e intervenido (entrenado) respectivamente. El anexo nº9 resultados obtenidos y conversión de datos del test de carga incremental.

GRUPO CONTROL				
TEST DE CARGA INCREMENTAL				
BASAL				
	Tiempo	Carga máxima		
Individuo	minutos	kilopondios	Watts	W/kg
9	7,91	1,25	61,3	0,94
10	6,70	1,00	49,1	0,86
11	10,00	1,75	85,9	1,17
12	7,51	1,25	61,3	1,61

Tabla nº2: Resultados obtenidos por el grupo control durante la prueba de carga incremental. Se exponen los resultados de la medición basal (previo al protocolo). W/kg: Watts por kilogramo de peso.

GRUPO INTERVENIDO								
TEST DE CARGA INCREMENTAL								
	BASAL				POST ENTRENAMIENTO			
	Tiempo	Carga máxima			Tiempo	Carga máxima		
Individuo	minutos	kilopondios	Watts	W/kg	minutos	kilopondios	Watts	W/kg
1	9,41	1,50	73,6	1,06	10,31	1,75	85,9	1,24
2	8,26	1,25	61,3	0,78	9,00	1,50	73,6	0,94
3	7,60	1,25	61,3	1,09	9,00	1,50	73,6	1,31
4	9,00	1,50	73,6	1,18	10,07	1,75	85,9	1,38
5	10,43	1,75	85,9	0,94	9,40	1,50	73,6	0,80
6	8,42	1,25	61,3	0,9	8,80	1,50	73,6	1,08
7	4,85	0,50	24,5	0,31	5,88	0,75	36,8	0,46
8	7,75	1,25	61,3	0,82				

Tabla nº3: Resultados obtenidos por el grupo intervenido durante la prueba de carga incremental. Se muestran los resultados en estado basal y posterior al entrenamiento. W/kg: Watts por kilogramo de peso.

El grupo intervenido logró en estado basal, una mediana de carga máxima 0,92 [0,31-1,18] [W/kg]. Mientras que el grupo control obtuvo como mediana una carga máxima de 1,05 [0,86 - 1,61] [W/Kg]. Esta diferencia en el estado basal de los grupos no fue estadísticamente significativa ($p=0,29$, mediante test Mann-Whitney).

Posterior al entrenamiento, el grupo intervenido logró como mediana cargas máximas de 1,08 [0,46 - 1,38] [W/kg], donde tales diferencias a su respectivo basal resultaron ser estadísticamente significativas ($p=0,03$, mediante test Wilcoxon).

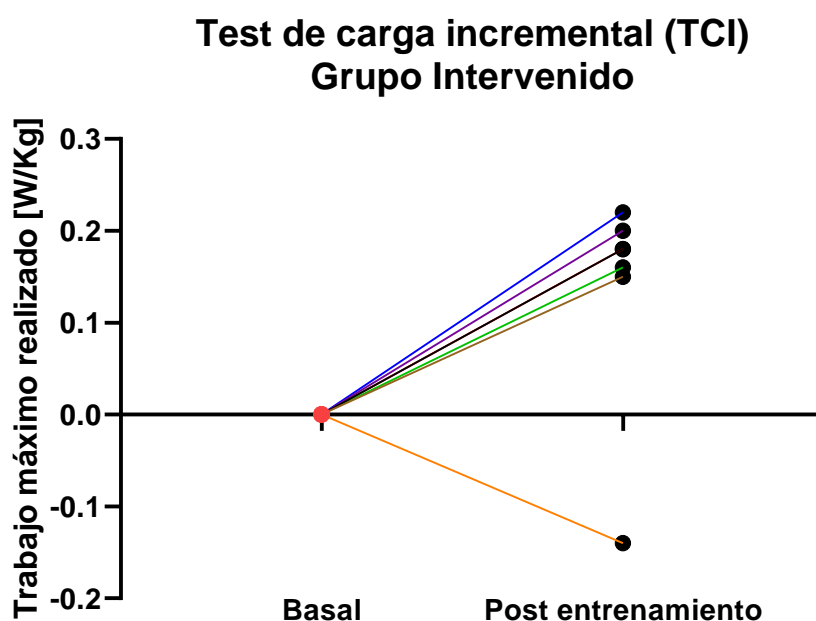


Gráfico nº1: Resultados de la prueba de carga incremental (TCI), para el grupo intervenido, expresados como la diferencia de tiempo posterior y previo al protocolo de entrenamiento. Se expresa el resultado obtenido por 7 pacientes. La diferencia tuvo un valor de $p=0,031$, según test de Wilcoxon.

2.3 Test de carga constante:

En la Tabla nº4 y 5 se observan los tiempos logrados en el test de carga constante obtenidos por cada individuo del grupo control e intervenido respectivamente.

GRUPO CONTROL			
TEST DE CARGA CONSTANTE			
		BASAL	POST PROTOCOLO
Individuo	Carga (kp)	Tiempo (min)	Tiempo (min)
9	0,90	28,35	10,60
10	0,75	10,00	9,85
11	1,22	6,93	7,70
12	0,90	5,25	6,91

Tabla nº4: Resultados obtenidos por el grupo control, durante el test de carga constante previamente (basal) y posterior al protocolo. Kp: kilopondios.

GRUPO INTERVENIDO			
TEST DE CARGA CONSTANTE			
		BASAL	POST ENTRENAMIENTO
Individuo	Carga (kp)	Tiempo (min)	Tiempo (min)
1	1,25	9,50	15,83
2	0,90	20,00	15,41
3	0,90	12,00	29,83
4	1,12	10,20	45,00
5	1,22	33,00	47,48
6	0,90	21,55	38,91
7	0,35	5,91	26,66
8	0,90	10,78	22,16

Tabla nº5: Resultados obtenidos por el grupo intervenido (entrenado), durante el test de carga constante, previamente (basal) y posterior al entrenamiento. Kp: kilopondios.

En la evaluación previa a la intervención (basal), el grupo control obtuvo tiempos de pedaleo de 8,46 [5,25-28,35] [minutos] como mediana, mientras que el grupo intervenido obtuvo 11,39, [5,91-33,00] [minutos]. Las diferencias, entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa ($p=0,36$ mediante test Mann-Whitney).

El grupo control no obtuvo diferencias significativas después de 3 meses ($p>0,99$ mediante test de Wilcoxon). Mientras que el grupo intervenido logró una mejoría estadísticamente significativa posterior a la intervención ($p=0,01$ mediante test de Wilcoxon), mostrando como mediana tiempos de esfuerzo cercanos a 28,25 [15,41-47,48] [minutos].

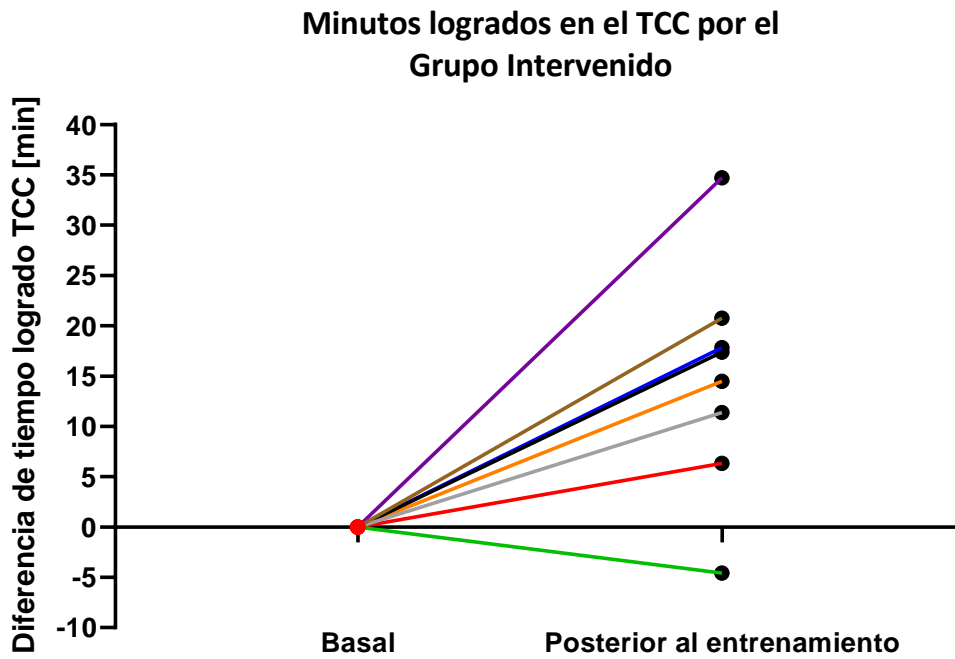


Gráfico n°2: Minutos logrados durante el test de carga continua para cada sujeto del grupo intervenido (GI), expresados como la diferencia de las mediciones posteriores y previas al entrenamiento ($p= 0,015$ mediante test Wilcoxon).

2.4 Test de marcha 6 minutos.

Con relación al TM6M, el grupo control obtuvo como mediana distancias recorridas de 506 [262-567] [metros], mientras que el grupo intervenido obtuvo 525 [354-578] [metros], tales diferencias resultaron no ser estadísticamente significativas ($p=0,35$, mediante test Mann-Whitney).

A continuación, se individualizan los resultados obtenidos por cada sujeto de ambos grupos, previo y posterior a la intervención.

GRUPO CONTROL						
TEST DE MARCHA 6 MINUTOS						
Individuo	BASAL		POST PROTOCOLO		Teórico	LIN
	Metros	% teórico	Metros	% teórico		
12	463	67,3	490	71,2	688	549
13	506	87,8	510	88,5	576	437
15	567	75,1	586	77,6	755	616
16	262	62,2	363	86,2	421	282

Tabla nº6: Distancias obtenidas por cada sujeto del grupo control durante el test de marcha 6 minutos, previo y posterior al protocolo. *Teórico:* Valor de referencia teórico para cada sujeto según ecuación de predicción Enright [74] expresado en metros. LIN: límite inferior.

GRUPO INTERVENIDO						
TEST DE MARCHA 6 MINUTOS						
Individuo	BASAL		POST ENTRENAMIENTO		Teórico	LIN
	Metros	% teórico	Metros	% teórico		
1	510	91,2	467	83,5	559	420
2	465	91,4	484	95,1	509	370
3	569	77,7	561	76,6	732	593
4	540	101,9	549	103,6	530	391
5	578	86,7	424	63,6	667	514
6	551	95,2	555	95,9	579	440
7	495	102,1		0,0	485	346
8	354	87,4	411	101,5	405	266

Tabla nº7: Distancias obtenidas en el TM6M por cada sujeto del grupo intervenido, tanto previo como posterior al entrenamiento. *Teórico:* Valor de referencia teórico para cada sujeto según ecuación de predicción Enright [74] expresado en metros. LIN: límite inferior.

Tanto el grupo control como el grupo intervenido (entrenado), no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la distancia recorrida del TM6M previo y posterior al protocolo ($p=0,12$ y $p>0,99$ respectivamente mediante test Wilcoxon).

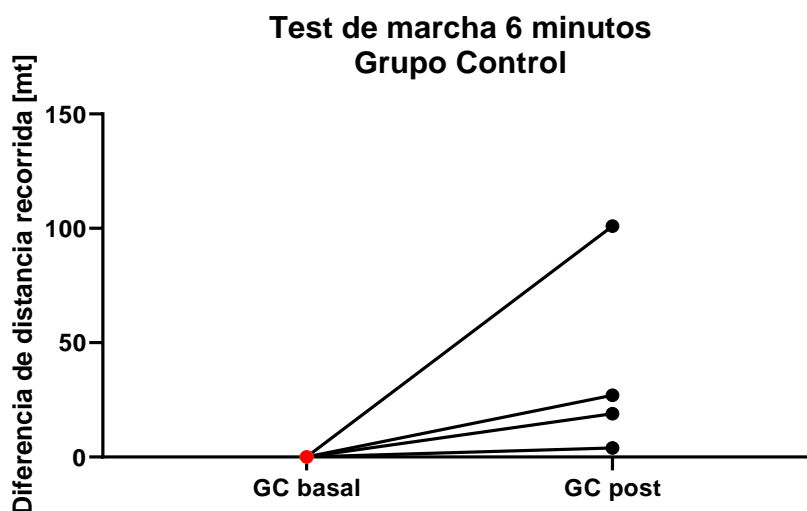


Gráfico nº3: Distancia recorrida por cada sujeto del grupo control, durante el TM6M expresado como la diferencia de metros recorridos entre la medición posterior y previa al protocolo. *GC basal*: grupo control en estado basal, *GC post*: grupo control posterior al protocolo.

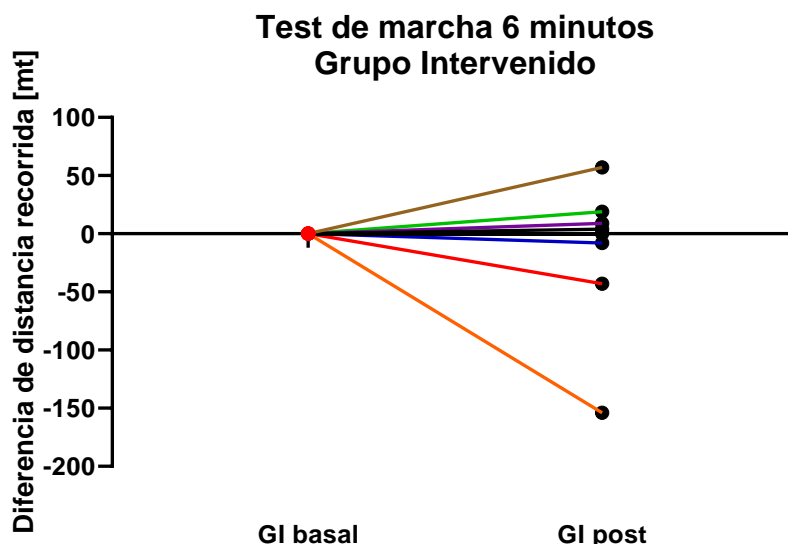


Gráfico nº4: Distancia recorrida por cada sujeto del grupo entrenado, durante el TM6M expresado como la diferencia de metros recorridos entre la medición posterior y previa al entrenamiento físico. *GI basal*: grupo intervenido en estado basal, *GI post*: grupo intervenido posterior al entrenamiento cardiopulmonar.

2.5 Signos vitales y percepción de esfuerzo durante el test de carga incremental

No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar la frecuencia cardíaca, presión arterial diastólica, saturación de oxígeno y percepción de esfuerzo logrados en el test de carga incremental basal y aquel que realizaron al finalizar el protocolo. La presión arterial sistólica de reposo no tuvo variaciones estadísticamente significativas ($p > 0,99$, test de Wilcoxon), mientras que las presiones arteriales sistólicas, al finalizar el test de carga incremental, fueron mayores en las pruebas realizadas al finalizar el protocolo ($p = 0,03$ mediante test de Wilcoxon).

En la tabla nº8 se describen los signos vitales y percepción de esfuerzo (en reposo y al finalizar el esfuerzo) de los pacientes intervenidos durante la prueba de carga incremental basal y posterior al entrenamiento.

SIGNOS VITALES OBTENIDOS DEL TEST DE CARGA INCREMENTAL			
	Basal	Post entrenamiento	
	Mediana [CI 95%]	Mediana [CI 95%]	valor p
FC reposo, lpm	78 [67-92]	77 [68-85]	0,15
FC final, lpm	102 [82-150]	119 [103-162]	0,31
PAS reposo, mmHg	110 [94-116]	112 [102-119]	>0.999
PAS final, mmHg	113 [102-145]	135 [117-176]	0,03 *
PAD reposo, mmHg	68 [57-81]	77 [63-87]	0,15
PAD final, mmHg	74 [60-83]	88 [82-106]	0,06
SpO2 reposo, %	96 [93-99]	97 [97-99]	0,12
SpO2 final, %	98 [93-98]	96 [88-99]	0,18
Borg reposo	1 [0-4]	0 [0-1]	0,5
Borg final	5 [2-5]	8 [4-9]	0,06

Tabla nº8: Signos vitales y percepción de esfuerzo registrados durante la realización del test de carga incremental de los sujetos entrenados (grupo intervenido). Basal: previo al entrenamiento, Post: posterior, FC: frecuencia cardíaca, lpm: latidos por minuto, PAS: presión arterial sistólica, mmHg: milímetros de mercurio, PAD: presión arterial diastólica, SpO2: saturación de oxígeno mediante oximetría de pulso. %: porcentaje, Borg: escala de percepción subjetiva de esfuerzo. El valor p se determinó mediante test de Wilcoxon, * $p < 0,05$.

2.6 Signos vitales y percepción de esfuerzo durante el test de carga constante.

No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar la frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y percepción de esfuerzo logrados en el test de carga constante basal y aquel que realizaron los pacientes entrenados al finalizar el protocolo de entrenamiento. La saturación de oxígeno en reposo mostró ser levemente mayor durante la evaluación del TCC al finalizar el protocolo de entrenamiento, teniendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,04$, test Wilcoxon), mientras que la saturación de oxígeno medida al final de la prueba no tuvo variaciones estadísticamente significativas, ($p=0,25$ mediante test de Wilcoxon) al comparar el registro del TCC inicial y final.

En la tabla nº9 se describen los signos vitales y percepción de esfuerzo de los pacientes intervenidos durante la prueba de carga constante medidos en estado basal y posterior al entrenamiento.

SIGNOS VITALES OBTENIDOS DEL TEST DE CARGA CONSTANTE			
	Basal	Post entrenamiento	
	Mediana [CI 95%]	Mediana [CI 95%]	valor p
FC reposo, lpm	76 [67-89]	77 [61-95]	0,25
FC final, lpm	113 [82-150]	108 [101-128]	0,99
PAS reposo, mmHg	113 [94-126]	118 [98-126]	0,56
PAS final, mmHg	109 [99-151]	126 [118-139]	0,56
PAD reposo, mmHg	74 [56-81]	73 [66-82]	0,89
PAD final, mmHg	74 [63-83]	74 [64-84]	0,78
SpO2 reposo, %	95 [94-99]	98 [97-99]	0,04*
SpO2 final, %	98 [93-99]	96 [89-98]	0,25
Borg reposo	1 [0-4]	0 [0-2]	0,25
Borg final	4 [3-5]	8 [1-9]	0,15

Tabla nº9: Signos vitales y percepción de esfuerzo registrados durante la realización del test de carga constante de los sujetos entrenados. Basal: previo al entrenamiento, Post: posterior, FC: frecuencia cardíaca, lpm: latidos por minuto, PAS: presión arterial sistólica, mmHg: milímetros de mercurio, PAD: presión arterial diastólica, SpO2: saturación de oxígeno mediante oximetría de pulso, %: porcentaje, Borg: escala de percepción subjetiva de esfuerzo. El valor p se determinó mediante test de Wilcoxon * $p<0,05$.

2.7 Signos vitales al inicio, fase intermedia y final del protocolo de entrenamiento.

2.7.1 Frecuencia cardíaca:

Al comparar la frecuencia cardíaca basal de los sujetos, en los días iniciales, a la mitad y al final del protocolo de entrenamiento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Las medianas obtenidas fueron 71,5 [64-80], 72,0 [63-108] y 83,0 [62-95] [lpm] respectivamente. La frecuencia cardíaca registrada al finalizar cada sesión de entrenamiento no tuvo diferencias estadísticamente significativas al comparar la primera, intermedia y última sesión del protocolo de entrenamiento (las medianas obtenidas fueron 85,2 [76 - 98], 89,0 [69-127] y 86,5 [72-97] [lpm] respectivamente). La frecuencia cardíaca registrada luego de los 5 minutos de reposo, medida en la primera y última sesión obtuvo una diferencia significativa ($p=0.049$), los valores de las medianas obtenidas fueron 72,0 [66-88] y 84,0 [73-100] [lpm] respectivamente. Al comparar los valores al inicio y a la mitad, y a su vez a la mitad y al finalizar el protocolo no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,098$ y $p=0,754$ respectivamente). El anexo nº10 contiene la estadística descriptiva de los datos obtenidos en la medición de frecuencia cardíaca.

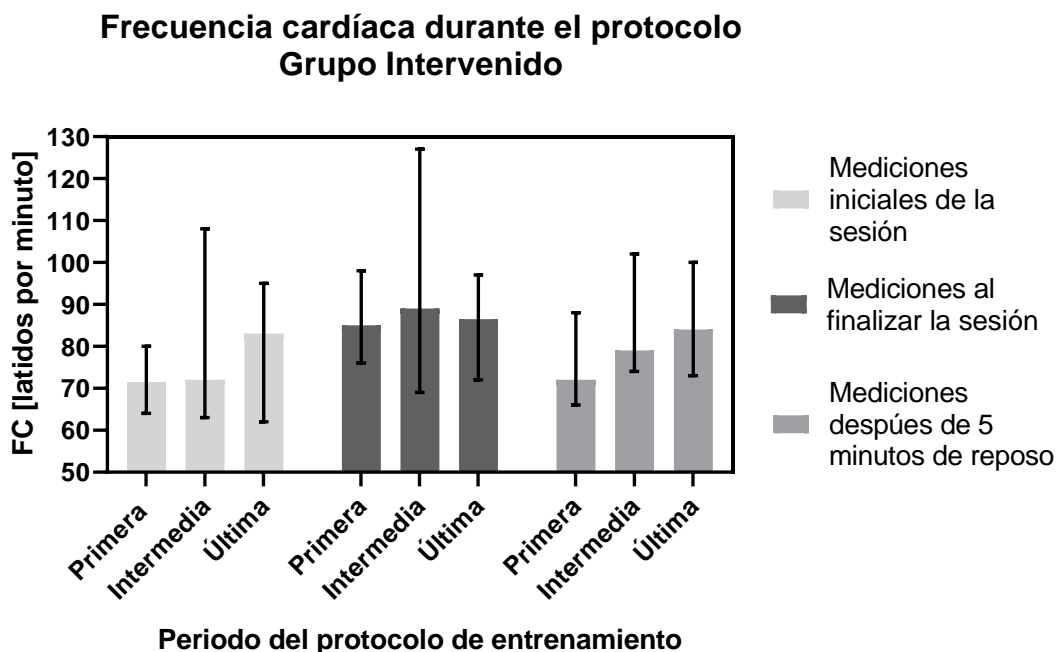


Gráfico n°5: Frecuencia cardíaca medida al inicio de cada sesión, al finalizar el pedaleo (sesión de ejercicio) y luego de 5 minutos de reposo. Primera= primera sesión de

entrenamiento, Intermedia=sesión correspondiente al 50% del total de sesiones realizadas por cada sujeto, Última= última sesión realizada.

2.7.2 Presión arterial sistólica:

Al comparar la presión arterial sistólica (PAS) correspondiente a la primera sesión de los sujetos, al inicio, mitad y final del protocolo de entrenamiento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (las medianas obtenidas fueron 113,5 [101-124], 115,0 [81-123] y 121,5 [97-134] [mmHg] respectivamente). La PAS registrada al finalizar cada sesión de entrenamiento no tuvo diferencias estadísticamente significativas al comparar la primera, intermedia y última sesión del protocolo de entrenamiento (las medianas obtenidas fueron 108,0 [88-136], 108,5 [90-123] y 111,5 [98-130] [mmHg] respectivamente). La PAS registrada luego de los 5 minutos de reposo no obtuvo diferencias estadísticamente significativas al comparar el inicio, mitad y final del protocolo de entrenamiento, las medianas obtenidas 108,0 [89-124], 113,0 [89-139] y 109,0 [98-133] [mmHg] respectivamente. El anexo n°11 contiene la estadística descriptiva de los datos obtenidos en la medición de presión arterial sistólica.

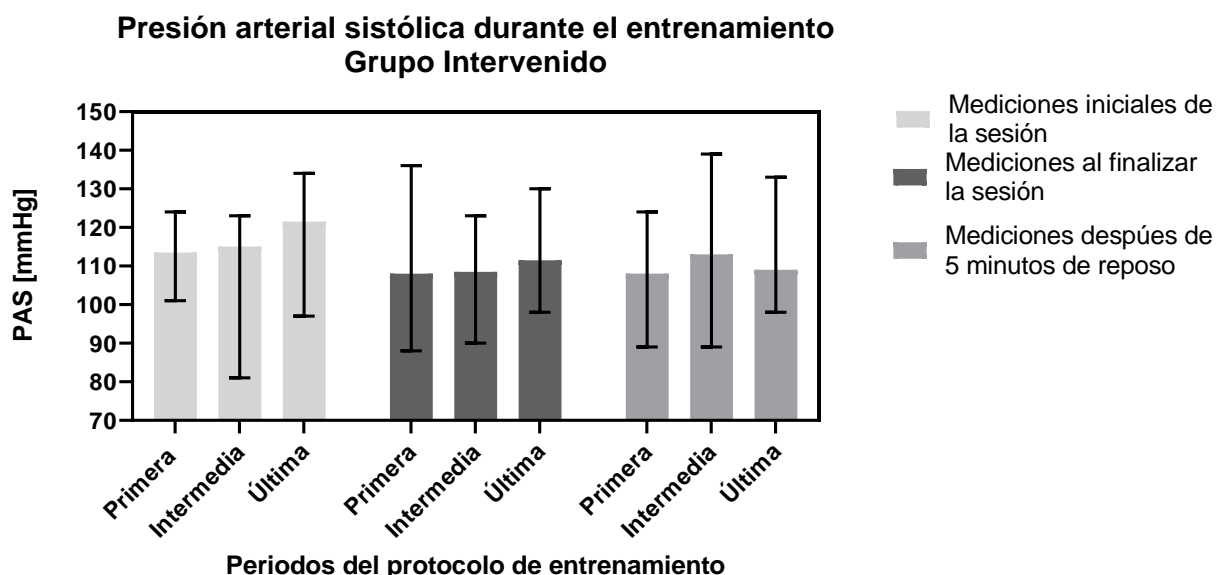


Gráfico n°6: Presión arterial sistólica al inicio de cada sesión, al finalizar el pedaleo (sesión de ejercicio) y luego de 5 minutos de reposo. Primera= primera sesión de entrenamiento, Intermedia=sesión correspondiente al 50% del total de sesiones realizadas por cada sujeto, Última= última sesión realizada.

2.7.3 Presión arterial diastólica:

Al comparar la presión arterial diastólica (PAD) basal de los sujetos, al inicio, mitad y final del protocolo de entrenamiento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (las medianas obtenidas fueron 67,5 [58-86], 69,5 [53-76] y 71,5 [61-88] [mmHg] respectivamente. La PAD registrada al finalizar cada sesión de entrenamiento no tuvo diferencias estadísticamente significativas al comparar la primera, intermedia y última sesión del protocolo de entrenamiento (las medianas obtenidas fueron 71,0 [60-79], 70,5 [53-75] y 74,0 [56-85] [mmHg] respectivamente). La PAD registrada luego de los 5 minutos de reposo, no obtuvo diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,120$) al comparar el inicio y final del protocolo de entrenamiento, las medianas obtenidas 70,0 [47-76] y 75,0 [62-90] [mmHg] respectivamente, mientras que la comparación entre las mediciones de PAD obtenidas al inicio del protocolo y las presentadas en las sesiones de la mitad del protocolo obtuvo diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,032$), donde la mediana obtenida durante la medición de sesión intermedia del protocolo fue 76,0 [72-88] [mmHg]. El anexo nº12 contiene la estadística descriptiva de los datos obtenidos en la medición de presión arterial diastólica.

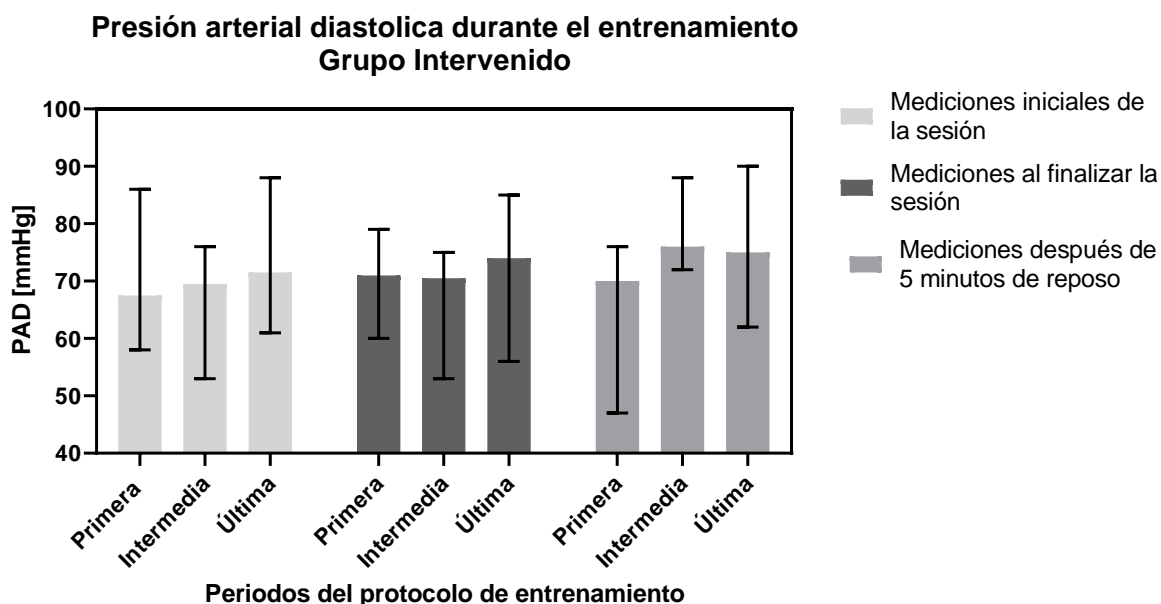


Gráfico nº7: Presión arterial diastólica (PAD) al inicio de cada sesión, al finalizar el pedaleo (sesión de ejercicio) y luego de 5 minutos de reposo. Primera= primera sesión de entrenamiento, Intermedia=sesión correspondiente al 50% del total de sesiones realizadas por cada sujeto, Última= última sesión realizada.

3. Variables medidas en muestras plasmáticas

3.1 Niveles plasmáticos de proteína C reactiva.

El grupo control, en estado basal, mostro niveles plasmáticos de PCR 2,1 [0,4-11.1] [mg/L], mientras que el grupo entrenado obtuvo valores 3,4 [0,3-6.8] [mg/L] como mediana. La diferencia de niveles plasmáticos obtenidos por ambos grupos no fue estadísticamente significativa ($p > 0,99$ mediante test Mann-Whitney). El grupo entrenado no obtuvo un cambio estadísticamente significativo en sus concentraciones plasmáticas de PCR posterior a la intervención ($p > 0,99$, mediante test Wilcoxon).

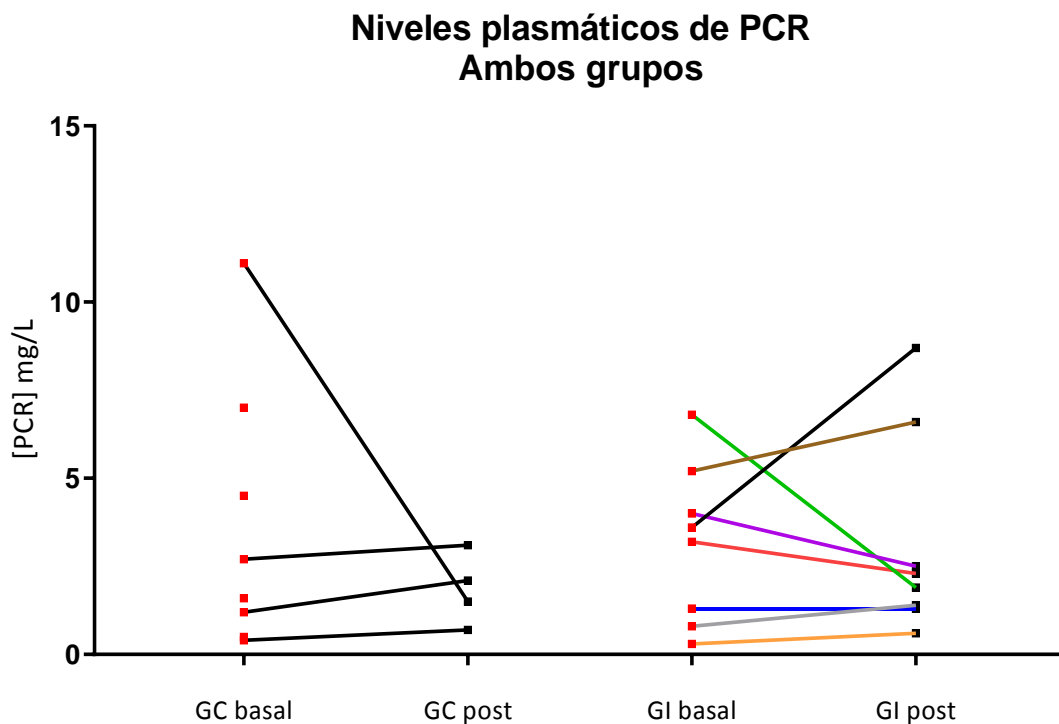


Gráfico n°8: Concentraciones plasmáticas de IL-6 presentada por ambos grupos, previo y posterior al protocolo. IL-6: interleuquina 6. GC basal: grupo control en estado basal, GC post: grupo control posterior al protocolo, GI basal: grupo intervenido en estado basal, GI post: grupo intervenido posterior al entrenamiento.

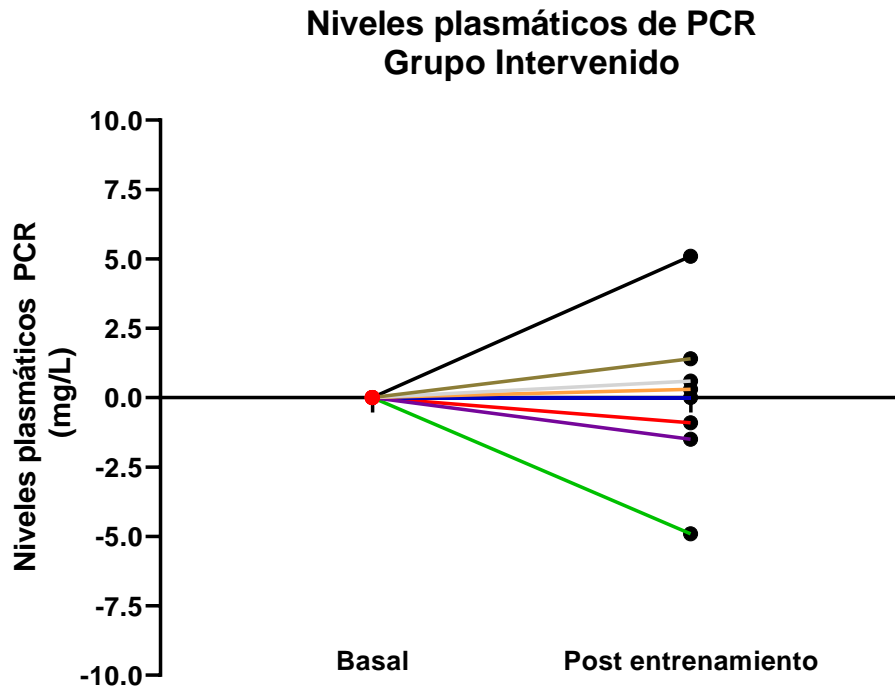


Gráfico n°9: Concentraciones plasmáticas de PCR obtenidas por cada sujeto del grupo entrenado, expresado como la diferencia entre la medición posterior y previa al entrenamiento físico. Basal: medición obtenida previa al entrenamiento.

3.2 Niveles plasmáticos de Interleuquina-6

El grupo control mostró concentraciones medianas de 0.668 [0.668 - 0.670] [pg/mL], mientras que el grupo intervenido obtuvo concentraciones 0,670 [0,668-0,675] [pg/mL]. Tales diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,15$ mediante test Mann-Whitney). El grupo intervenido no mostró diferencias significativas una vez realizado el entrenamiento ($p=0,31$ mediante test Wilcoxon).

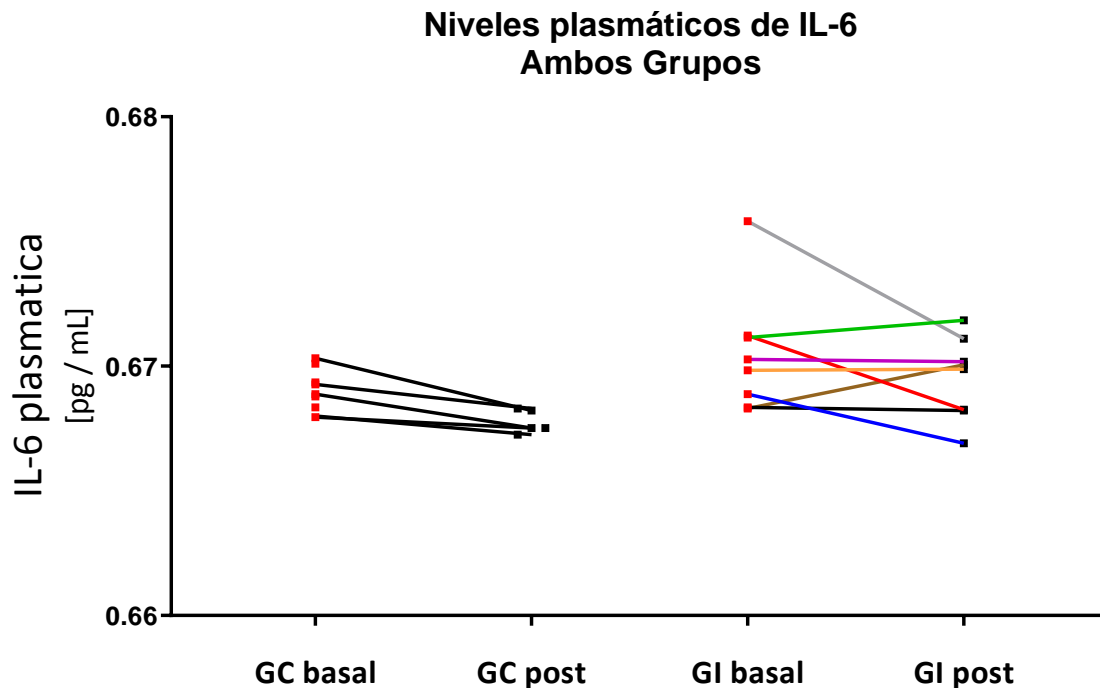


Gráfico nº10: Concentraciones plasmáticas de IL-6 presentada por ambos grupos, previo y posterior al protocolo. IL-6: interleuquina 6. GC basal: grupo control en estado basal, GC post: grupo control posterior al protocolo, GI basal: grupo intervenido en estado basal, GI post: grupo intervenido posterior al entrenamiento.

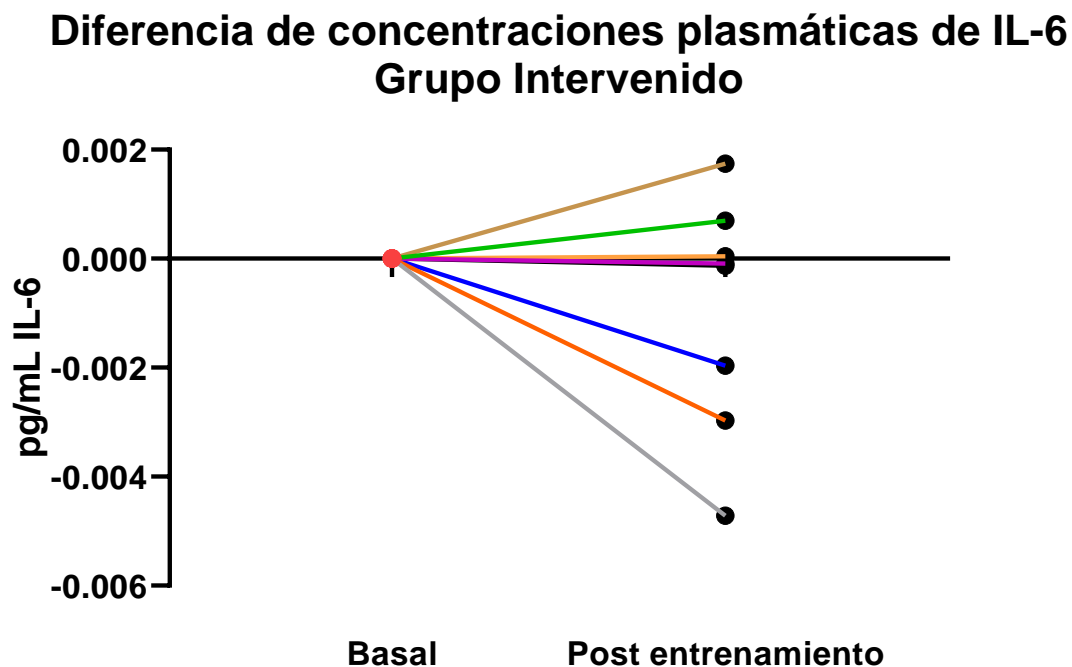


Gráfico nº11: Diferencia de las concentraciones plasmáticas de IL-6 en estado basal y posterior al entrenamiento. IL-6: interleuquina-6, Basal: previo al protocolo, Post entrenamiento: posterior al entrenamiento.

3.3 Poder reductor del plasma (FRAP)

El grupo control obtuvo concentraciones de Fe^{2+} de 71,9 [66,3-118,4] [μM] mientras que el grupo intervenido obtuvo concentraciones con una mediana de 92,1 [52,8-116] [μM]. Tales diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,28$ mediante test Mann-Whitney).

Ambos grupos no mostraron diferencias significativas una vez terminado el protocolo ($p=0,25$ y $p=0,07$ respectivamente, ambas comparaciones mediante test Wilcoxon).

Niveles plasmáticos de Poder reductor sanguíneo (FRAP) en Ambos Grupos

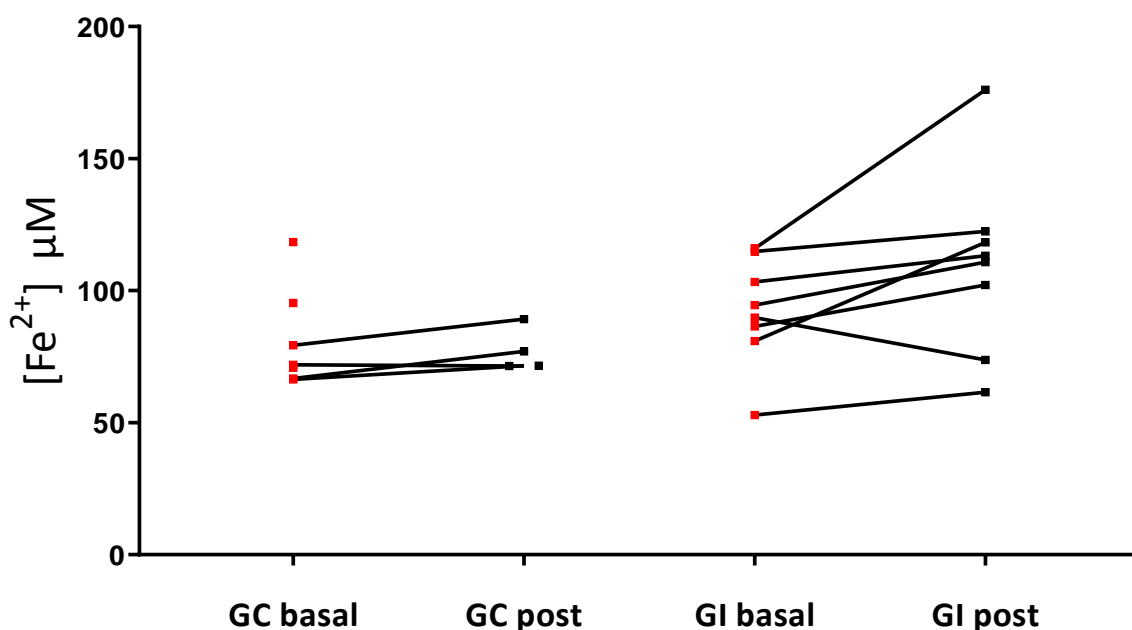


Gráfico n°12: Concentraciones plasmáticas de Fe^{2+} [μM] presentada por ambos grupos, previo y posterior al protocolo Fe^{2+} : ion ferroso. GC basal: grupo control en estado basal, GC post: grupo control posterior al protocolo, GI basal: grupo intervenido en estado basal, GI post: grupo intervenido posterior al entrenamiento.

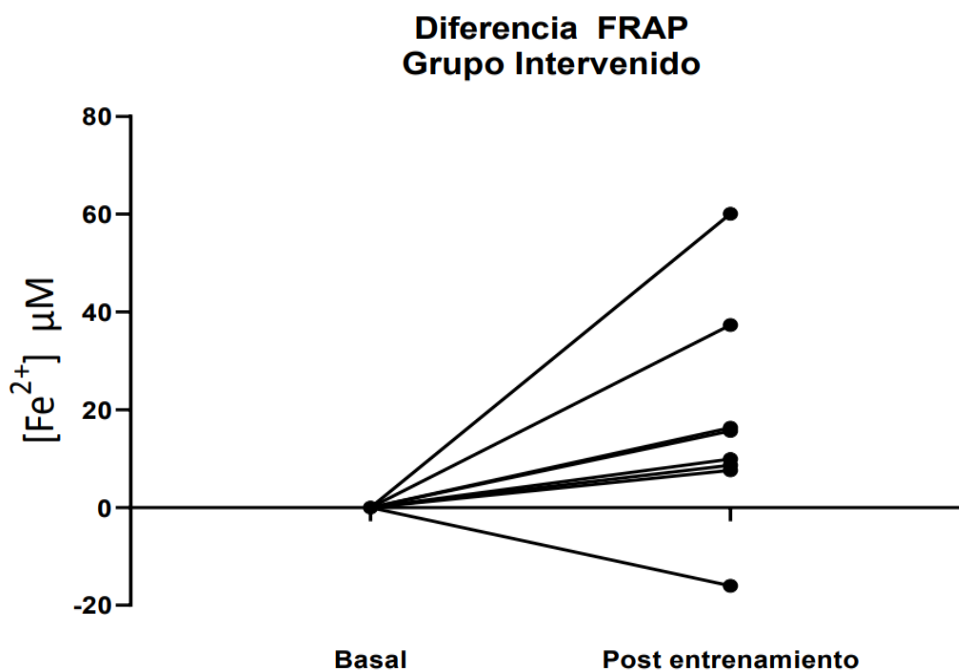


Gráfico nº13: Diferencia de las concentraciones de Fe²⁺ [µM] del grupo intervenido, previo y posterior al entrenamiento. $p=0,07$ mediante test Wilcoxon.

GC basal [Fe ²⁺] µM	GC post [Fe ²⁺] µM	GI basal [Fe ²⁺] µM	GI post [Fe ²⁺] µM
66,6	77,0	89,7	73,7
71,9	71,5	103,3	113,2
66,3	71,5	52,8	61,5
79,2	89,1	116,0	176,0
118,4		114,8	122,4
70,9		80,9	118,2
95,3		86,5	102,1
		94,5	110,8

Tabla nº14: Valores obtenidos de la prueba FRAP, expresados como la concentración plasmática de Fe²⁺ [µM] para ambos grupos. GC basal: grupo control en estado basal, GC post: grupo control posterior al protocolo, GI basal: grupo intervenido en estado basal, GI post: grupo intervenido posterior al entrenamiento.

4. Cuestionario de salud SF-36.

Posterior al protocolo, los sujetos entrenados presentaron puntajes menores en todos los ítems del cuestionario de calidad de vida, sin embargo, estas variaciones no fueron estadísticamente significativas (observar valor p en tabla nº10).

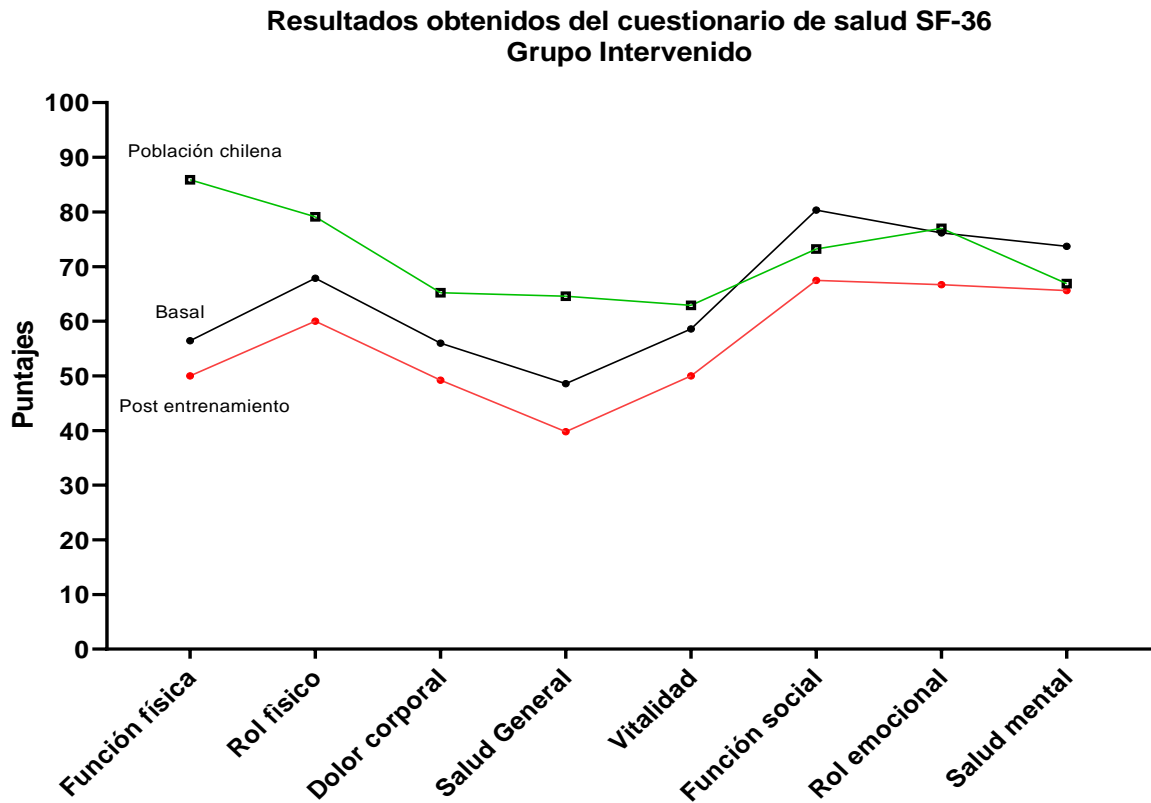


Gráfico nº15: Puntajes de cada ítem del cuestionario de calidad de vida SF-36 del grupo intervenido. Se describen los promedios obtenidos por el grupo intervenido antes (azul) y después (rojo) del entrenamiento físico. En color verde el promedio de cada ítem obtenido por población chilena [76].

Categorías del cuestionario SF-36	Basal n=7	Post entrenamiento n=5	Valor p
	Promedio ± SD [mediana, CI95%]	Promedio ± SD [mediana, CI95%]	
FUNCIÓN FÍSICA	56,43 ± 14,06 [60, 30-75]	50,00 ± 20,92 [45, 25-80]	0,87
ROL FÍSICO	67,86 ± 47,25 [100, 0-100]	60,00 ± 54,77 [100, 0-100]	-----
DOLOR CORPORAL	56,00 ± 12,97 [52, 41-72]	49,20 ± 30,44 [42, 22-100]	0,75
SALUD GENERAL	48,57 ± 14,92 [52, 20-62]	39,80 ± 16,60 [45, 15-57]	0,12
VITALIDAD	58,57 ± 26,10 [50, 25-90]	50,00 ± 19,36 [45, 30-75]	0,37
FUNCION SOCIAL	80,36 ± 25,88 [87, 37-100]	67,50 ± 28,78 [75, 37-100]	0,50
ROL EMOCIONAL	76,19 ± 41,79 [100, 0-100]	66,67 ± 47,14 [100, 0-100]	>0,99
SALUD MENTAL	73,71 ± 24,10 [80, 36-96]	65,60 ± 22,02 [76, 40-88]	0,75

Tabla n°10: Valores obtenidos en cada ítem del cuestionario de calidad de vida SF-36 obtenidos por el grupo intervenido. La diferencia estadística expresada como valor *p* fue calculada mediante test Wilcoxon.

5. Niveles plasmáticos de precursor de péptido natriurético (Pro-BNP)

El grupo control, obtuvo una mediana de concentraciones plasmáticas de 1302 [34-3613] [pg/mL], mientras que el grupo intervenido obtuvo valores de 243 [32-514] [pg/mL]. Estas diferencias resultaron ser estadísticamente significativas ($p=0,02$ mediante test de Mann-Whitney).

El grupo control, posterior a los 3 meses no presentó cambios estadísticamente significativos ($p= 0,37$ mediante test Wilcoxon). El intervenido tampoco presentó variaciones estadísticamente significativas ($p=0,84$ mediante test de Wilcoxon). La mediana de valores, basal y posterior al entrenamiento, fue de 234 [32-514] versus 194, [49-710] [pg/mL] respectivamente.

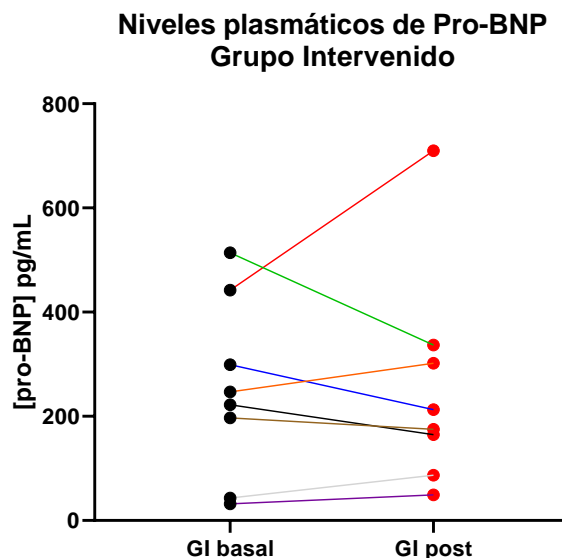
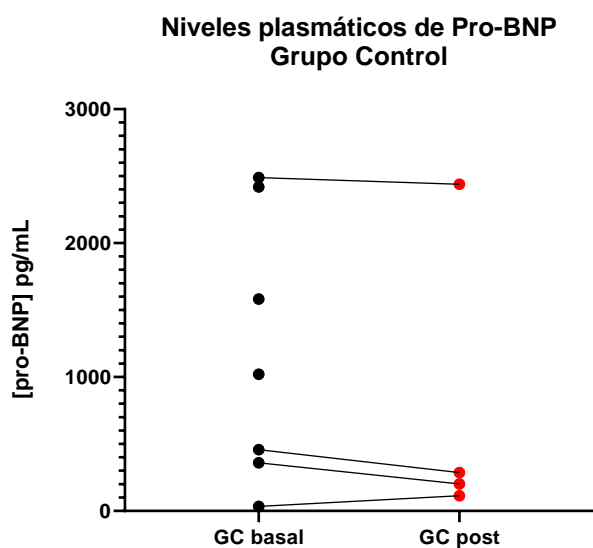
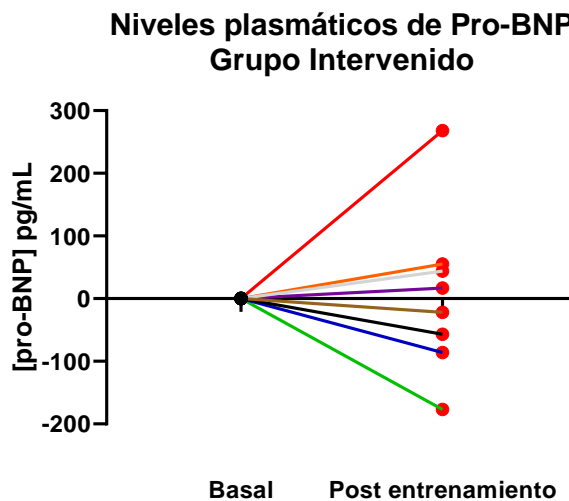
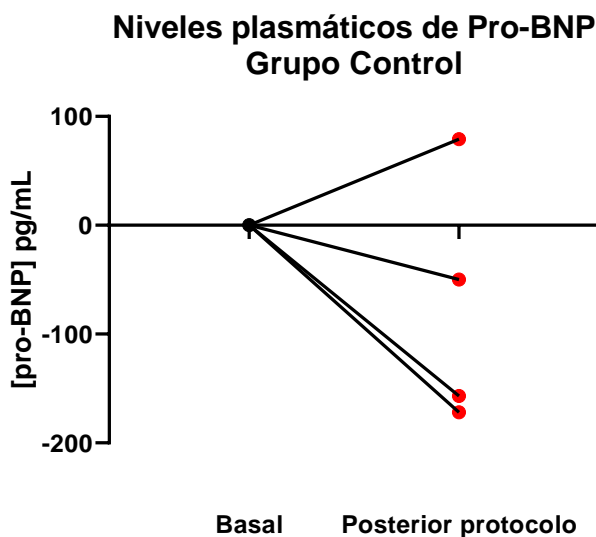


Gráfico n°15 y 16: Niveles plasmáticos de Pro-BNP en ambos grupos, basal y posterior al protocolo. GC basal: grupo control basal, GC post: grupo control posterior al protocolo, GI basal: grupo intervenido previo al entrenamiento físico, GI post: grupo intervenido posterior al entrenamiento físico.



Gráficos n°17 y 18: Niveles plasmáticos de Pro-BNP para el grupo control (izquierda) y el grupo intervenido (derecha) expresados como la diferencia obtenida de las mediciones posteriores y previas al protocolo.

DISCUSION

El presente trabajo permite concluir principalmente que el protocolo de ejercicio físico cardiopulmonar realizado en pacientes con HAP grupo I realizado fue seguro y efectivo mejorando la capacidad de tolerancia a la fatiga (*endurance*) y la carga máxima de trabajo, datos que se observaron en el test de carga constante y el test de carga incremental de los sujetos entrenados. Sin embargo, no obtuvo los cambios funcionales esperados en la distancia recorrida del TM6M. El protocolo aplicado consideró un entrenamiento cardiorrespiratorio, siendo ejercicio de tipo predominantemente aeróbico, con intervalos de intensidad (al 70% de la carga máxima lograda en el test de carga incremental), sobre un cicloergómetro, con frecuencias de 2 veces por semana, una duración de 33 minutos cada sesión, con un total de 24 sesiones (12 semanas).

El principal cambio funcional observado fue la mejoría en la capacidad de *endurance* de los sujetos que fueron entrenados, quienes obtuvieron una mejoría global del 50% en la capacidad para sostener esfuerzo físico a una carga constante en cicloergómetro ($p= 0,015$). No hay estudios previos que evaluaran la intervención de un protocolo de ejercicio en cicloergómetro y con intervalos de intensidad. La mayoría de los trabajos diseñaron un plan de entrenamiento físico que incorporó actividad física aeróbica junto con ejercicios de fuerza y balance muscular, ejercicio de entrenamiento dirigido a músculos respiratorios e incluso instrucción educativa. Esto último no permite realizar comparaciones de los logros obtenidos en las pruebas funcionales, sin embargo, hubo dos trabajos que realizan un protocolo de entrenamiento físico exclusivamente aeróbico en cinta rodante. Estos estudios realizados por Chan y Weinstein, obtuvieron mejoría significativa en relación con la tolerancia al ejercicio, pero la variable de *endurance* se cuantificó como el tiempo (en minutos) de tolerancia al ejercicio objetivado en una prueba de ejercicio cardiopulmonar con un protocolo de carga incremental (protocolo Naughton) llevado a cabo en trotadora estática, donde Chan obtuvo mejoría de $1,9 \pm 1,3$ minutos en el grupo entrenado ($p=0,001$) [29], mientras que Weinstein y colaboradores, describieron mejoría de la tolerancia al esfuerzo en promedio $2,1 \pm 0,75$ minutos ($p = 0,001$) [28]. En ambos trabajos el síntoma de detención de la prueba fue la fatiga reportada por el sujeto evaluado. Ambos ensayos, utilizaron el protocolo de Naughton durante las pruebas de

esfuerzo físico, donde se mantuvo la velocidad de la caminata rápida en la cinta, pero hubo aumento paulatino de la rampa, es así como la tolerancia al ejercicio fue medida modificando la intensidad de trabajo. Nuestros resultados no son comparables, ya que, el protocolo utilizado para medir resistencia al ejercicio utilizó como variable determinante el tiempo en que el sujeto fue capaz de sostener el esfuerzo físico (test de carga constante) a una intensidad constante. Un ensayo realizado por Talwar y colaboradores, realizó medición del tiempo promedio, en que el sujeto fue capaz de sostener la carga, esto durante la prueba de ejercicio en trotadora. Observaron finalmente un tiempo promedio de 27 minutos (rango intercuartil 22–30 min), previo a la intervención y de 30 minutos (rango IQ 24–30 min) posterior a esta, siendo una diferencia no estadísticamente significativa [114]. Con la literatura disponible no es posible comparar los resultados obtenidos en nuestro estudio, siendo necesarios futuros ensayos que valoren la tolerancia al esfuerzo a una carga constante de trabajo. Esto se hace relevante porque la capacidad de trabajo a una carga constante tiene mayor similitud con las características y necesidades de un individuo durante sus actividades de la vida diaria, donde la problemática que describen las personas que padecen HAP es justamente la incapacidad y síntomas que provoca llevar a cabo una actividad durante un tiempo determinado. Sería de todos modos interesante observar la durabilidad de la capacidad de resistencia lograda por los pacientes, así como también la asociación de estos cambios favorables con la evolución a largo plazo de la enfermedad.

La carga máxima lograda durante el test de carga incremental en cicloergómetro tuvo mejoría significativa ($p=0,03$) al evaluar la carga máxima realizada ajustada al peso del sujeto (W/kg). Y si bien, no hubo mejoría estadísticamente significativa al comparar la carga máxima neta lograda, medida en vatios, los datos sugieren que la performance fue más eficiente. Chan y Weinstein, también observaron mejoría de este parámetro, describiendo en promedio mejorías de 26 ± 23 (SD) W y 25 ± 22 (SD) W respectivamente ($p=0,004$ y $p=0,003$), cambios que fueron evaluados durante un test cardiopulmonar de ejercicio en cinta rodante, pero no ajustados al peso de cada individuo. Cabe mencionar que los sujetos que fueron intervenidos en este estudio obtuvieron valores promedio de carga máxima 63 ± 19 (SD) W durante el test de carga incremental, mientras que

la población tratada por Chan y Weinstein entrenaron población con valores promedio de 102 y $97,5 \pm 41,0$ (SD) W respectivamente, lo que sugeriría a la capacidad para realizar carga, como una característica física entrenable incluso en dichos niveles de capacidad descritos por los autores.

El presente estudio no encontró diferencias significativas en la distancia recorrida (TM6M) posterior a la intervención, siendo que los ensayos clínicos que estudiaron actividad física en HAP muestran mejoría significativa obteniendo valores de mejoría cercanos a 60 ± 12 metros más que en relación con el grupo control. Mencionar, además, que un metanálisis que determinó la evidencia de los planes de ejercicio, consideró 5 ensayos clínicos, mencionaron diferencias entre 30,17 a 90,07 metros ($n=165$) [101]. Es probable, que el método de entrenamiento utilizado en cada ensayo haya sido el determinante en las diferencias obtenidas con el global de la investigaciones previas, considerando que los principales estudios realizaron un plan de entrenamiento integral, que incorporó ejercicios de tipo aeróbico, ejercicios de musculación (no especificados) y de musculatura respiratoria, mientras que el presente consideró ejercicio enfocado en entrenamiento cardiorrespiratorio, con intervalos de intensidad máxima de aproximadamente el 70% de la capacidad máxima, con tiempos de duración máximo (33 minutos).

Se ha observado que aquellos pacientes con hipertensión pulmonar que obtuvieron distancias recorridas menores a 332 m [85] o 250 m [86] y desaturaciones mayores al 10% durante el TM6M [87] indican un peor pronóstico de la enfermedad. Si bien, una mejora de la performance realizada en el TM6M se ha mantenido como un desenlace importante en los ensayos clínicos randomizados que estudian protocolos de ejercicio, es una prueba funcional que no está suficientemente validada para cada subgrupo de enfermos con hipertensión pulmonar. En el estudio realizado por Gruning y cols. (2012), describieron que los sujetos que no respondieron a cambios favorables en el TM6M, (8 de 10 no respondedores) obtuvieron distancias caminadas cercanas a 550 m previo al iniciar el protocolo. En este punto, los autores indicaron que existe una probabilidad no menor que el programa sea menos efectivo en aquellos pacientes que ya tienen un TM6M cercano a lo normal [27]. Este fenómeno es similar al obtenido en nuestro estudio, donde el promedio de

distancia obtenido por los pacientes intervenidos fue de 507 ± 72 m, describiendo a una población de hipertensos pulmonares con valores cercanos al 80% de su propia capacidad funcional teórica [74]. Sumado a este fenómeno, el estudio realizado por F.S de Man y colaboradores también observan que no hubo diferencias significativas en la distancia recorrida observada en el TM6M. En tal estudio, el grupo de investigadores manifiesta que el grupo de hipertensos pulmonares estudiados, en promedio, obtuvo una medición basal de 496 ± 108 (SD) metros caminados, teniendo por ende un “umbral de mejora” mucho más estrecho [32]. En otras palabras, es probable, que el protocolo propuesto sea más efectivo en mostrar variaciones del TM6M, si es aplicado en un subgrupo de pacientes con deterioro funcional más significativo.

Hubo dos ensayos clínicos que llevaron a cabo un protocolo que contempló únicamente ejercicio de tipo aeróbico sobre una cinta rodante. Ambos ensayos obtuvieron mejoría en el test de marcha (en promedio 56 ± 45 (SD) m para el estudio de Chan, y 53 ± 44 m para el estudio de Weinstein). El entrenamiento fue sobre una cinta rodante (marcha a una intensidad del 70-80% VO_2 pico o de la frecuencia cardíaca de reserva) teniendo la misma demanda funcional que la prueba para valorar los resultados obtenidos, siendo el test de marcha una herramienta que determina capacidad funcional mediante una marcha rápida. En este caso, se logró entrenamiento de las cualidades físicas (mediante caminata en cinta rodante) en las mismas condiciones concretas que demandó la meta (TM6M) consecuentemente con el principio de especificidad de entrenamiento. Esto último podría explicar, en cierta medida, por qué nuestro protocolo, realizado sobre un cicloergómetro, no obtuvo resultados favorables al ser evaluado mediante una prueba funcional que valora la velocidad de marcha del sujeto.

Según los antecedentes expuestos previamente, se sugiere que el deterioro de la capacidad funcional, reflejado en una disminución de la distancia recorrida teórica valorada mediante el TM6M, de un sujeto que padece HAP en clase funcional I-II, no sería una herramienta útil, al menos por sí sola, para determinar un deterioro en la capacidad física susceptible de ser mejorado con ejercicio físico.

El ejercicio físico como coadyuvante a tratamiento en las enfermedades cardiovasculares ha sido investigado con mayor énfasis a partir de la década de los sesenta, y en particular como terapia no farmacológica de la hipertensión pulmonar a inicios de los años ochenta, habiendo escasas de la investigación suficiente para responder un sinnúmero de preguntas que surgen con respecto a los mecanismos por los que la práctica física mejoraría la condición.

Un escaso número de los ECRs que en primera instancia midieron funcionalidad con un TM6M complementaron la evaluación con un TECP, éstos con el fin de analizar los mecanismos fisiopatológicos limitantes del esfuerzo físico. La ventaja de esta herramienta radica en la capacidad de valorar la capacidad funcional analizando parámetros derivados de la capacidad aeróbica y la eficiencia ventilatoria que se relacionarían directamente con la fisiopatología de la HAP. Nuestro estudio no logró incorporar esta herramienta evaluativa, por lo que no fue posible llevar a cabo un análisis de los cambios en el consumo de oxígeno pico y el equivalente ventilatorio del CO₂ (VE/VCO₂). La población estudiada, obtuvo en promedio valores disminuidos de VO₂ pico (14,2 [11,4 – 16,9]mlO₂/min/kg) y aumento en la relación VE/VCO₂ (40 [33-43]), siendo valores característicos y propios de lo que se describe en población con diagnóstico de HAP [101]. No fue posible cuantificar una variación al término del protocolo de entrenamiento físico interválico. Los ECRs que sí incorporaron esta medición, obtuvieron éxito en la mejora del VO₂ pico promedio de 2,4 ml/min/kg [101] y la carga máxima de trabajo promedio de 16,4 W [101]. Mientras que sólo algunos estudios mostraron mejoría del umbral anaeróbico y el equivalente ventilatorio medido en TECP [25, 29].

Casi la totalidad de los trabajos llevados a cabo en población con HAP consideraron un protocolo que abarcó una batería de diferentes ejercicios, por ende, los resultados favorables o desfavorables no pudieron ser atribuidos a un tipo específico de abordaje terapéutico.

No fue posible llevar a cabo una ecocardiografía al término del entrenamiento siendo esto una limitación para poder atribuir cambios en la función cardíaca relacionados con el protocolo de ejercicio interválico propuesto. Ahora bien, en cuanto a las variables hemodinámicas estimadas (gasto cardíaco, presión

arterial pulmonar media, TAPSE e índice cardíaco) la literatura no reporta diferencias estadísticamente significativas de estas variables [25-27, 29, 32].

Conocer los niveles plasmáticos de BNP/NT o pro-BNP ha sido recomendado como una herramienta útil a la hora de estratificar riesgo inicial y puede ser considerado para el monitoreo de los efectos del tratamiento en vista de sus implicancias pronósticas. Niveles bajos, estables o decrecientes de BNP/NT-proBNP podrían indicar un control exitoso de la enfermedad [1]. Teniendo relación con la sobrecarga ventricular derecha, aun cuando es inespecífico, permite determinar la necesidad de escalar en el tratamiento farmacológico de un paciente con HAP. Se plantea que niveles basales de BNP cercanos a 150 pg/mL-1 distingue a aquellos pacientes con mejor o peor pronóstico, y que el curso normal de la enfermedad (con escasa respuesta al tratamiento farmacológico) provocaría deterioro paulatino de este biomarcador [92]. Los niveles plasmáticos de pro-BNP obtenidos en nuestro estudio fueron en promedio 1474 ± 1367 pg/mL para el grupo control y 249 ± 170 pg/mL para el grupo intervenido, al comparar tales resultados se obtuvieron diferencias significativas ($p= 0,020$), esto nos sugirió que hubo un grupo con mayor deterioro hemodinámico, clasificados en el grupo control. Al incorporar en el análisis estadístico las muestras plasmáticas del grupo control que se lograron obtener en la evaluación inicial y final, coincidentemente se obtuvo una muestra de grupos con valores plasmáticos de pro-BNP comparables para luego observar cambios. Tanto el grupo intervenido como control no obtuvo diferencias significativas una vez realizado el protocolo, estos resultados eran esperables, ya que, en la literatura revisada, ningún autor expuso haber observado diferencias en relación con el pro-BNP y/o BNP luego de haber realizado el entrenamiento físico. Sin embargo, hubo un solo estudio que reveló resultados favorables en el biomarcador luego de un protocolo de ejercicio, con cambios estadísticamente significativos ($p=0,046$) luego de 3 semanas de entrenamiento [93].

Según los antecedentes descritos en relación a nuestro estudio y la literatura actual, el ejercicio físico en general provoca aumento de la capacidad de consumo de oxígeno al realizar una tarea física, esta capacidad pareciera estar potenciada gracias a la mejoría de funciones fisiológicas que no estarían

relacionadas con mejoría del a PAP, el gasto cardíaco u otro parámetro hemodinámico, sino que más bien estaría relacionada con el efecto fisiológico de la capacidad de intercambio gaseoso y metabólico, la eficiencia ventilatoria, y la reversión de la atrofia muscular periférica, incluso pudiendo estar involucrados procesos como la atenuación de la disfunción endotelial y los mediadores inflamatorios. Sumado a lo último, se acompañan los hallazgos de algunos estudios en ejercicio físico que demuestran mejoría del umbral anaeróbico lo que hace pensar en una mejoría importante de la capacidad de captación de oxígeno a nivel muscular y periférico. El presente estudio no es capaz de contestar esta interrogante, pero al menos fue consecuente en cuanto a mostrar mejoría del *endurance* de los sujetos entrenados, que no se acompañó de disminución de las concentraciones de proBNP.

Los niveles circulantes de PCR están elevados en sujetos que padecen hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y HAP idiopática en comparación a sujetos sanos (4,9 mg·l⁻¹, 4,4 mg·l⁻¹, y 2,3 mg·l⁻¹, respectivamente; $p < 0,0001$) estos resultados, obtenidos por Quark y colaboradores, según los autores se relacionaron con la clasificación funcional de la OMS [49]. Heresi y colaboradores describen también valores de PCR similares, siendo en promedio 5,7 mg/mL⁻¹ (1,95 –14,85) [94]. El presente estudio, si bien, presentó niveles similares, tienden a ser más bajos, mostrando concentraciones promedio de 3,62 ± 3,76 mg/L para el grupo control y 3,48 ± 1,9 mg/L para el grupo intervenido. No se obtuvo diferencias significativas en cuanto a los niveles de PCR posterior a la intervención. Es probable que la carga de ejercicio usada no haya sido suficiente para provocar cambios significativos, considerando que los estudios en que se observan cambios de niveles plasmáticos de PCR contemplan entrenamientos físicos de tipo aeróbico. Gruning [90] en su ensayo clínico de ejercicio físico realizado a pacientes con HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo, observó que los niveles de PCR fueron en promedio 15,2 mg/l y que luego de 3 y 15 semanas de entrenamiento los niveles tienden a disminuir, sin embargo, refirieron que este descenso no fue estadísticamente significativo ($p=0,06$ a las 3 semanas y $p= 0,07$ a las 15 semanas de entrenamiento).

Existe evidencia que considera los niveles plasmáticos de PCR como un factor de riesgo para la presentación de nuevos eventos cardiovasculares, incluso en

concentraciones clínicamente normales (<5 mg/L). Los niveles de PCR de 1, 1 a 3 y 3 mg / L corresponden a grupos de riesgo bajo, moderado y alto en adultos [102-103]. En sujetos sanos, los cambios en niveles de PCR se han observado en ensayos que contemplan ejercicio de tipo aeróbico, considerando intensidades de trabajo cercanas al 60-70% del consumo de VO₂ pico o bien de la frecuencia cardíaca de reserva, estimándose sesiones de al menos 25 minutos por un tiempo estimado de 12 semanas [96], estos antecedentes guiaron la decisión de diseñar un protocolo como este, de tal manera se pretendió observar cambios favorables similares a los observados en sujetos sanos, adultos mayores, diabéticos, y sujetos con enfermedad coronaria [96-99]. Sin embargo, no se obtuvieron los resultados esperados. Quizás haga falta determinar una intensidad, frecuencia y duración del estímulo mayor. El presente estudio no permite responder a este interrogante considerando el diseño metodológico, habiendo necesidad de un mayor número de sujetos evaluados, abordaje multicéntrico, y con protocolos de ejercicio que varíen en cuanto a los parámetros del entrenamiento.

Los niveles plasmáticos de IL-6 se encuentran elevados en sujetos que padecen HAP [42-44]. El grupo de Humbert, en el año 1995 describió por primera vez un perfil inflamatorio sistémico elevado en sujeto con HAP primaria severa, cuyas edades bordeaban en promedio los 44 años, y que fueron derivados a un centro de tratamiento de referencia por necesidad de trasplante pulmonar, mostrando concentraciones de IL-6 promedio de 66 ± 20 pg/ml ($p < 0,01$) [42]. El año 2002 Balabanian y su grupo de investigación describen marcadores de inflamación en HAP idiopática, determinando concentraciones plasmáticas de IL-6 cercanas a $13,8 \pm 6$ v/s $3,7$ pg/mL ($p = 0,0001$) [115]. Posteriormente Soon y colaboradores, el 2010 también determinaron un perfil del estado inflamatorio en sujetos que padecían HAP idiopática con una edad promedio de 48 años, describiendo concentraciones plasmáticas promedio de IL-6 cercanas a $19,87 \pm 7,45$ pg/mL, mostrando diferencias estadísticamente significativas con el grupo control $5,70 \pm 0,40$ pg/mL ($p < 0,01$) [43]. El presente estudio mostró concentraciones plasmáticas de IL-6 despreciables, con valores promedio de $0,6690$ pg/mL. Tales diferencias pudieron deberse a contrastes metodológicos. Luego de la intervención con ejercicio físico durante 3 meses, y también en el grupo control,

no hubo diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones plasmáticas de IL-6 ($p= 0,31$ y $p= 0,06$ respectivamente). Actualmente, no existen estudios que hayan valorado los cambios que pudiera inducir el ejercicio físico como estímulo crónico sobre las concentraciones de IL-6 en sujetos con HAP, sin embargo, hay evidencia de un estudio realizado por Lars Harbaum y colaboradores el año 2016, donde estudiaron la respuesta de biomarcadores inflamatorios en pacientes con HAP idiopática luego de ser sometidos a un test de ejercicio cardiopulmonar [66]. En tal estudio, observaron, al igual que el resto de los autores, que los niveles séricos basales se encontraban elevados al ser comparados con sujetos sanos. El grupo de Harbaum describió que luego del ejercicio físico, las concentraciones plasmáticas de IL-6 tienden a disminuir ($p=0,022$) de manera inmediata, y que tal fenómeno era más notorio posterior a una hora ($p=<0,05$). El presente estudio no logró obtener una conclusión clara en relación a la variabilidad de las concentraciones plasmáticas de IL-6 frente a un estímulo de ejercicio crónico, fenómeno que sería interesante de observar ya que, no sólo han descrito una relación fisiopatológica de la enfermedad con la citoquina, sino que también, han propuesto a IL-6 como un marcador importante de pronóstico y sobrevida, proponiendo incluso que concentraciones plasmáticas de IL-6 $\leq 9,00$ pg/mL enmarcan la predicción de sobrevida del paciente con HAP idiopática, donde Soon y colaboradores describen como 93, 75 y 62% al primer, tercer y quinto año ($p=0,008$) [43].

A nivel muscular, se ha visto que aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) presentarían aumento en la producción de TNF- α , IL-1-beta e IL-6 sin necesariamente haber presencia de monocitos o macrófagos, además el ejercicio físico provocaría disminución de esta expresión local en el tejido muscular. Las citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 e IL-6) causan disfunción endotelial y miocárdica en pacientes con insuficiencia cardíaca, ambos fenómenos aumentarían la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que a su vez altera la producción de NO en el sistema cardiovascular. Se ha observado una sobreexpresión de la forma inducible de óxido nítrico sintasa (iNOS) en musculatura esquelética de sujetos que padecen IC, posiblemente gatillado por la circulación de citoquinas proinflamatorias siendo responsables de la atenuación de la capacidad contráctil muscular y/o de la apoptosis del miocito

[109], ambos fenómenos asociados al grado de limitación de tolerancia al ejercicio y el grado de insuficiencia cardíaca [108]. Esta sobreexpresión de iNOS se mostró susceptible de ser reducida en un estudio que aplicó un protocolo de ejercicio físico de seis meses de duración a pacientes con insuficiencia cardíaca, acompañándose de disminución en los niveles locales de nitrotirosina después de la intervención [107,109-110]. Otro estudio apoya la idea de que el entrenamiento físico aeróbico disminuye los niveles circulantes de IL-6 y TNF- α , y mediadores apoptóticos, amentando a su vez la capacidad funcional (mejoría en el VO₂ pico) de sujetos con ICC [112].

Estudios similares realizados en población con síndrome metabólico, una entidad que se asocia a aumento del riesgo cardiovascular, muestran que la inactividad física se relaciona estrechamente con aumento de niveles plasmáticos basales de IL-6 [104]. Se ha reportado que el ejercicio aeróbico reduce los niveles plasmáticos de IL-6 [105]. Estudios in vitro, proponen que el entrenamiento físico se relacionaría con un aumento en la expresión del receptor de IL-6 a nivel del tejido muscular, produciendo una regulación autocrina de las fibras musculares que particularmente se hacen más sensibles a IL-6 cuando existen niveles de actividad física constantes [106]. La liberación de IL-6 producida por las fibras musculares es independiente de la vía TNF- α , y estimulando la aparición circulatoria de otras citoquinas antiinflamatorias, como son Interlequina-1ra e Interlequina-10, inhiben la producción de TNF- α [111].

La literatura describe una respuesta muy heterogénea en cuanto al poder antiinflamatorio del ejercicio, y se puede explicar también por las diferencias en los protocolos aplicados como también la difícil adherencia a la herramienta terapéutica. Existe evidencia que describe una diferencia en cuanto a la respuesta antiinflamatoria particular de cada individuo frente al ejercicio, y su relación con los niveles séricos de IL-6 y TNF- α , donde aquellos sujetos con niveles bajos de los biomarcadores mostraron cambios significativos en su capacidad funcional luego de un entrenamiento físico de doce semanas, en contraste con aquellos que presentaron niveles altos [110].

La hipertensión pulmonar provoca insuficiencia cardíaca en etapas más avanzadas de la enfermedad, cuyo fenómeno fisiopatológico global es la disminución de oxigenación frente a aumentos de la demanda, lo que deteriora la cantidad y calidad de actividad física que realizan los pacientes con tal de evitar los síntomas de disnea y fatiga. Cabe preguntarse si los fenómenos inflamatorios en tejido muscular y sistémico estarían asociados a esta inactividad física secundaria, o más bien, la inflamación es una entidad causal del fenómeno. Son necesarios futuros estudios que permitan dilucidar si los mecanismos de alteración inflamatoria en tejido muscular estarían o no presentes en la HAP, incluso en estadios más tempranos de la enfermedad cuando la función cardíaca no estuviese severamente comprometida permitiendo así observar si la respuesta favorable del entrenamiento físico se hace presente con mejoría funcional. Cabe destacar un estudio ya mencionado, realizado por FS de Man y colaboradores, en que se dedicaron a observar cambios provocados por ejercicio físico directamente en tejido muscular de pacientes con HAP. Lo interesante de este, fue que los sujetos entrenados no obtuvieron resultados favorables de la capacidad funcional global medidos en el TM6M y la capacidad de ejercicio pico, sino que más bien presentaron mejoría de la fuerza y *endurance* del músculo cuádriceps, estos hallazgos se acompañaron de aumento de la capilarización muscular y aumento en la actividad de enzimas antioxidantes [32]. Este estudio, realizó un protocolo de ejercicio de fuerza muscular, enfocado únicamente al cuádriceps femoral, no siendo comparable con el resto de la literatura que incorporó una batería de ejercicios de tipo aeróbico, de fuerza y balance.

El ejercicio físico aeróbico tiene un efecto favorable sobre el poder antioxidante a través del aumento de expresión de enzimas antioxidantes y también sobre los factores no enzimáticos [82-83]. Los estudios que han determinado este fenómeno han estudiado la expresión enzimática posterior al entrenamiento físico aeróbico, sin embargo, la investigación de los agentes antioxidantes no enzimáticos es escasa y controversial.

La medición de la capacidad para reducir el hierro férrico (FRAP) es un método usado para determinar la capacidad de un antioxidante para transferir un electrón (método basado en la transferencia de electrones). Es un método muy sensible

a ácido ascórbico y ácido úrico, dos sustancias reconocidas por mantener el estado redox del plasma. El objetivo del estudio actual fue observar y describir cambios del perfil antioxidante de los sujetos con hipertensión pulmonar una vez finalizado el entrenamiento físico, y si bien, no se observaron cambios estadísticamente significativos ($p= 0,07$) se realizó una descripción de los resultados obtenidos por el método FRAP. El estudio del poder antioxidante mediante técnica de FRAP se ha realizado en mayor proporción para determinar poder antioxidante relacionado a la ingesta alimentaria ya que su determinación plasmática depende en gran medida de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico y ácido ascórbico [59], y si bien, el ejercicio modifica las concentraciones plasmáticas de ácido úrico [88], en este caso pareciera no ser un estímulo suficiente para modificar los valores de FRAP obtenidos por un sujeto entrenado.

Se ha visto que el entrenamiento físico de predominio aeróbico tiene efectos favorables sobre la actividad antioxidante enzimática, es probable que la capacidad antioxidante se aloje principalmente en la actividad y expresión de las enzimas superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa siendo estas el principal beneficio que aporta particularmente el entrenamiento físico [67]. Esto propone la necesidad de futuros estudios que indaguen en este fenómeno siendo quizás una alternativa que pudiera explicar el beneficio clínico que reportan los estudios que aplican ejercicio físico en personas que padecen HAP.

La disponibilidad de NO es una pieza clave en la fisiopatología de la HAP. Tanto la pérdida como la producción estarían mermadas en esta condición. La reacción de NO con especies reactivas de oxígeno es un proceso que no solo provoca pérdida de la acción vasodilatadora, sino que también promueve la nitración y peroxidación lipídica por el aumento en la tasa de producción de peroxinitrito. Fisiológicamente el sistema de enzimas antioxidantes, principalmente la SOD protege a nivel extracelular, citosólico y mitocondrial de la excesiva presencia de anión superóxido y la consecuente alteración del balance redox. El ejercicio físico, particularmente podría tener un rol beneficioso en la HAP modificando la expresión de enzimas antioxidantes como es el caso de SOD y GPx. La producción de EROs durante el ejercicio actúa como una señal que activa la vía

MAPK, activando a su vez la señal de NF- κ B, provocando así aumento de la expresión enzimática de GPx y MnSOD (superóxido dismutasa mitocondrial) así como la función de eNOS e iNOS. Específicamente en el caso del ejercicio, la producción de ROS fluctúa de acuerdo con las necesidades de energéticas de la tarea, nivel de estrés al que se somete el organismo, temperatura central y otros fenómenos que pueden conducir a estrés oxidativo. A lo largo del tiempo ha sido difícil determinar qué modalidad de específica de ejercicio provoca los cambios deseados en el perfil antioxidante del sistema, esto por la diferencia en la metodología utilizada en los distintos trabajos, situación que es aún más incierta en el caso del ejercicio en HAP. Con respecto a esto último se destaca el estudio mencionado por Colombo y colaboradores, donde proponen que el ejercicio físico funciona como un estímulo de hipoxia tisular y *shear stress*, esto último gatilla el estímulo de expresión de VEGF, cambiando el balance proteico causando degradación de la membrana basal y proliferación de las células endoteliales. Esta señal estaría mediada por el aumento en la producción de angiopoyetinas que estimulan la supervivencia celular. Los autores de tal estudio observaron que la activación de esta señal angiogénica, gatillada por un entrenamiento de ejercicio aeróbico en ratas, estaría directamente relacionada con las concentraciones de H₂O₂, siendo entonces el ejercicio un estimulador del equilibrio en las concentraciones de este compuesto ya que también concluyen que la producción de SOD estuvo aumentada una vez realizado el entrenamiento [68].

El presente estudio no tuvo como objetivo determinar si los cambios favorables en la función física se debieron a una mejoría en la capacidad antioxidante, siendo que tampoco hubo una medición de la actividad del sistema enzimático antioxidante, sin embargo, intenta exponer alguna relación entre ambas variables. Si bien, la medición de FRAP no tuvo una diferencia estadísticamente significativa, sí hubo una tendencia al aumento en la capacidad reductora del plasma. El presente estudio fue un diseño piloto, y tuvo como limitante el número de sujetos evaluados, y según los resultados con tendencia al aumento de la capacidad antioxidante del plasma, sugiere a esta variable como susceptible de ser investigada con más rigurosidad en futuros ensayos. Según lo anterior, una limitación importante al cuantificar capacidad antioxidante fue no considerar un

registro de la alimentación de los sujetos que participaron en el estudio, así como tampoco se realizó un registro del horario de la última ingesta alimentaria antes de extraer la muestra sanguínea. Se ha visto que una dieta con alto consumo de verduras y frutas frescas favorece la capacidad antioxidante del sistema, esto sugiere que la alimentación debiese ser un factor relevante si se desea observar el comportamiento del perfil antioxidante no enzimático ya que será determinante directo de los resultados obtenidos. Se sugieren futuros estudios que contemplen la medición de parámetros de balance redox, con medición del perfil oxidativo y antioxidante (principalmente de tipo enzimático) junto con la aplicación de entrenamiento físico a sujetos que padezcan HAP.

La HAP ha sido asociada a disminución en la calidad de vida de quienes la padecen. Los estudios que han aplicado el cuestionario de calidad de vida en salud SF-36 para valorar los cambios de la actividad física sobre este parámetro han sido favorables. Tales estudios han aplicado el cuestionario a grupos que padecen HAP asociada a enfermedad de tejido conectivo [90], asociada a enfermedad cardíaca congénita [89], tromboembólica crónica y de tipo primaria [25], así como también grupos de personas con diferentes etiologías de la condición [27]. En general Gruning y Mereles describen cambios favorables en las subescalas del cuestionario de salud que valoraron función física, rol físico, vitalidad, función social y salud mental, teniendo discrepancias en relación con los cambios favorables en el dolor corporal y la percepción de salud general, donde Gruning no encontró cambios estadísticamente significativos en su estudio realizado a personas con HAP de diferentes etiologías [27]. Otro estudio, realizado por el mismo grupo de trabajo, que valoró los cambios provocados por el ejercicio en personas con cardiopatía congénita, sólo observaron cambios favorables de calidad de vida en el ítem que valoró dolor corporal [89] a pesar de que el VO_2 pico mejoró considerablemente, los autores describieron que quizás el test de calidad de vida SF-36 no fue la escala más apropiada para valorar cambios en este tipo de pacientes. Mientras que Gruning y colaboradores en su estudio que incorporó a personas con HAP de diferentes etiologías refirieron que aquellos pacientes que no obtuvieron mejoría en el TM6M sí presentaron cambios favorables en los ítems de función y rol físicos [27], lo que lleva a pensar que la frecuencia e intensidad de los síntomas referidos por el paciente no se

relacionarían tan estrechamente con el estado funcional medidos con el cuestionario de calidad de vida SF-36. Nuestro estudio, a pesar de que mostró puntajes bajos en el cuestionario de salud una vez realizado el entrenamiento, no mostró variación estadísticamente significativa. Tales resultados que difieren en general de la literatura actual podrían atribuirse a la metodología usada en el protocolo de intervención ya que la herramienta utilizada valora cambios a nivel de aspectos sociales y emocionales del paciente, lo que podría considerarse a la hora de diseñar un plan de rehabilitación cardiopulmonar que debiese contemplar entonces integración de tales variables.

Como todo estudio clínico que aborda los efectos de un protocolo de entrenamiento físico, es imposible abordar un diseño experimental que contemple un grupo control con placebo o bien un diseño experimental con doble ciego. A pesar de esta limitante per-sé, nuestro estudio tampoco pudo considerar a un intervencionista y evaluador sesgado de las características de los pacientes y los objetivos del protocolo. Se propone para esto que un diseño óptimo para este tipo de estudios considere que los evaluadores (clínicos) no tuvieran acceso a la asignación de grupos.

La no aleatorización de la muestra y el bajo número de sujetos incorporados en el estudio es una limitante importante a la hora de dar mayor sustento a los resultados obtenidos, por lo que se propone considerar lo expuesto en esta discusión para redirigir los objetivos de un estudio futuro.

GLOSARIO

Ang-1 Angiopoyetina-1
BMPR2 receptor de proteína morfo genética ósea tipo II
BNP péptido natriurético cerebral
CX3CL1 fractalquina.
ECR ensayo clínico randomizado
eNOS sintasa de óxido nítrico endotelial
EROs especies reactivas de oxígeno
Fe3+-TPTZ hierro-tripiridiltriazina
FC frecuencia cardíaca
FRAP ferric reducing antioxidant power
GPx glutatión peroxidasa
GSH glutatión
HAP hipertensión pulmonar arterial
H2O2 peróxido de hidrógeno
ICC insuficiencia cardíaca crónica
IFD5 Inhibidores de la fosfodiesterasa 5
IL-1 β Interleuquina 1 beta
IL-2 Interleuquina 2
IL-6 Interleuquina 6
IL-8 Interleuquina 8
IL10 Interleuquina 10
IL-12p70 Interleuquina 12p70
iNOS óxido nítrico sintasa inducible
MAPK proteína quinasa activadas por mitógeno
mmHg milímetros de mercurio
MnSOD superóxido dismutasa mitocondrial
mPAP presión arterial pulmonar promedio
NADPH oxidasa nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa
NF- κ B factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
NO óxido nítrico
NT-proBNP fragmento N-terminal del BNP
OMS Organización Mundial de la Salud
PAI presión de aurícula izquierda
PAPM presión media de la arteria pulmonar
PAPs presión de arteria pulmonar sistólica
PCR proteína C reactiva
proBNP precursor del péptido natriurético cerebral.
Q gasto cardíaco
RVP resistencia vascular pulmonar
SOD superóxido dismutasa
SpO2 saturación de oxígeno mediante pulsioximetría
TAPSE excursión sistólica del plano anular tricúspideo
TECP Test de ejercicio cardiopulmonar
TGFBR2 factor de crecimiento transformante del receptor beta 2
Tie2 Receptor de angiopoyetina-1
TM6M test de marcha 6 minutos
TNF- α factor de necrosis tumoral α
VD ventrículo derecho
VEGF factor de crecimiento endotelial vascular
VE/CO₂ equivalente ventilatorio
VO₂ pico consumo de oxígeno pico

BIBLIOGRAFIA

- [1] Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M, Aboyans V, Vaz Carneiro A, Achenbach S, Agewall S, Allanore Y, Asteggiano R, Paolo Badano L, Albert Barberà J, Bouvaist H, Bueno H, Byrne RA, Carerj S, Castro G, Erol Ç, Falk V, Funck-Brentano C, Gorenflo M, Granton J, lung B, Kiely DG, Kirchhof P, Kjellstrom B, Landmesser U, Lekakis J, Lionis C, Lip GY, Orfanos SE, Park MH, Piepoli MF, Ponikowski P, Revel MP, Rigau D, Rosenkranz S, Völler H (2016) 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 37(1): p. 67-119.
- [2] Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland (2008) National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. *Thorax*. 63 Suppl 2: ii1-ii41.
- [3] Zagolin M, Wainstein E, Uriarte P, Parra C (2008) Caracterización clínica, funcional y hemodinámica de la población con hipertensión pulmonar arterial evaluada en el Instituto Nacional del Tórax. *Rev Méd Chile* 134: 589-595.
- [4] Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD (2012) An Evaluation of Long-term Survival from Time of Diagnosis in Pulmonary Arterial Hypertension from the REVEAL Registry. *CHEST* 142(2):448-456.
- [5] D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, MD; Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, Levy PS, Pietra GG, Reid LM, Reeves JT, Rich S, Vreim CE, Williams GW, Wu M. GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM (1991) Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 115: 343-9.
- [6] Simonneau G, Gatzoulis M, Adatia I, Celmajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R (2013) Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62 (25 Suppl): p. D34-41
- [7] Archer SL, Weir EK, Wilkins MR (2010) Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: new concepts and experimental therapies. *Circulation* 121:2045-66.
- [8] Guignabert C, Dorfmueller P (2013) Pathology and Pathobiology of Pulmonary Hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 34:551-559.
- [9] Tuder R, Archer SL, Dorfmueller P, Erzurum S, Guignabert C, Michelakis E, Rabinovitch M, Schermuly , Stenmark K, Morrell N (2013) Relevant Issues in the Pathology and Pathobiology of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62: D4-12.
- [10] Zagolin M, Llancaqueo M (2015) Hipertensión pulmonar: importancia de un diagnóstico temprano y tratamiento específico. *Rev. Med. Clin. Condes* 26(3) 344-356.
- [11] Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, Christman BW, Weir EK, Eickelberg O, Voelkel NF, Rabinovitch M (2004) Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43 (12 Suppl S):13S-24S.
- [12] Guignabert C, Tu L, Le Hires M, Ricard N, Sattler C, Seferian A, Huertas A, Humbert M, Montani D (2013) Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: lessons from cancer. *Eur Respir Rev*. 22 (130):543-51.

- [13] Price LC, Wort SJ, Perros F, Dorfmueller P, Huertas A, Montani D, Cohen-Kaminsky S, Humbert M (2012) Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 141 (1):210–221.
- [14] Naeije R, Vanderpool R, Dhakal B, Saggarr R, Saggarr R, Vachiere J, and Lewis G. Exercise-induced Pulmonary Hypertension Physiological Basis and Methodological Concerns (2013) *Am J Respir Crit Care Med* Vol 187, Iss. 6, pp 576–583.
- [15] Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H (2009) Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy control subjects: a systematic review. *Eur Respir J* Mar 26.
- [16] Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, Pachinger O, Puschendorf B, Mair J (2001) Head-to-head comparison of N terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta* 310: 193–197.
- [17] Souza R, Jardim C, Martins B, Cortopassi F, Yaksic M, Rabelo R, Bogossian H (2005) Effect of bosentan treatment on surrogate markers in pulmonary arterial hypertension. *Curr Med Res Opin* 21: 907–911.
- [18] Souza R, Jardim C, Julio Cesar Fernandes C, Silveira Lapa M, Rabelo R, Humbert M (2007) NT-pro-BNP as a tool to stratify disease severity in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 101: 69–75.
- [19] McLaughlin VV, Shah SJ, Souza R, Humbert M (2015) Management of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 65: 1976–97.
- [20] Ministerio de Salud Gobierno de Chile. Protocolo 2016. Hipertensión pulmonar grupo I. Para el otorgamiento de las prestaciones que cuentan con el sistema de Protección Financiera para Diagnóstico y Tratamiento de Alto Costo. Ley 20.850.
- [21] Simonneau G, Hoeper MM, McLaughlin V, Rubin L, Galiè N (2016) Future perspectives in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 25: 381–389.
- [22] Furuya Y, Satoh T, Kuwana M (2010) Interleukin-6 as a potential therapeutic target for pulmonary arterial hypertension. *Int J Rheumatol* 720305.
- [23] Gaine, S.P, Rubin L.J (1998) Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 352(9129): p. 719-25.
- [24] Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JA, Franklin B, Sanderson B, Southard D (2007) Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention* 27:121-9.
- [25] Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Karger G, Buss J, Juenger J, Holzappel N, Opitz C, Winkler J, Herth FF, Wilkens H, Katus HA, Olschewski H, Grünig E (2006) Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 114:1482-1489.
- [26] Fox B, Kassirer M, Weiss I, Raviv Y, Peled N, Shitrit D, Kramer M (2011) Ambulatory rehabilitation exercise capacity in patients with pulmonary hypertension. *Journal of Cardial Failure* 2011; 17:106-200.
- [27] Grünig E, Lichtblau M, Ehlken N, Ghofrani HA, Reichenberger F, Staehler G, Halank M, Fischer C, Seyfarth HJ, Klose H, Meyer A, Sorichter S, Wilkens H, Rosenkranz S, Opitz C, Leuchte H, Karger G, Speich R, Nagel C (2012) Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 40:84-92.

- [28] Weinstein AA, Chin LM, Keyser RE, Kennedy M, Nathan SD, Woolstenhulme JG, Connors G, Chan L (2013) Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 107(5): 778–784.
- [29] Chan L, Chin LMK, Kennedy M, Woolstenhulme JG, Nathan SD, Weinstein AA, Connors G, Weir NA, Drinkard B, Lamberti J, Keyser RE (2013) Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 143(2):333-343.
- [30] Saglam M, Arikan H, Vardar-Yagli N, Calik-Kutukcu E, Inal-Ince D, Savci S, Akdogan A, Yokusoglu M, Kaya EB, Tokgozoglu L (2015) Inspiratory muscle training in pulmonary arterial hypertension. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 35(3): p. 198-206.
- [31] González-Saiz L, Fiuza-Luces C, Sanchis-Gomar F, Santos-Lozano A, Quezada-Loaiza CA, Flox-Camacho A, Munguía-Izquierdo D, Ara I, Santalla A, Morán M, Sanz-Ayan P, Escribano-Subías P, Lucia A (2017) Benefits of skeletal-muscle exercise training in pulmonary arterial hypertension: The WHOLEi + 12 trial. *International Journal of Cardiology* Volume 231, Pages 277–283.
- [32] De Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, van 't Hul AJ, Abbink J, Koppers RJ, Grotjohan HP, Twisk JW, Bogaard HJ, Boonstra A, Postmus PE, Westerhof N, van der Laarse WJ, Vonk-Noordegraaf A (2009) Effect of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 34: 669-675.
- [33] Babu AS, Padmakumar R, Maiya AG, Mohapatra AK, Kamath RL (2016) Effects of Exercise Training on Exercise Capacity in Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review of Clinical Trials. *Heart, lung & circulation* 25:333-41.
- [34] Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, Weidenhammer J, Fischer C, Nechwatal R, Uiker S, Halank M, Olsson K, Seeger W, Gall H, Rosenkranz S, Wilkens H, Mertens D, Seyfarth HJ, Opitz C, Ulrich S, Egenlauf B, Grünig E (2016) Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 37(1):35-44.
- [35] Ley S, Fink C, Risse F, Ehlken N, Fischer C, Ley-Zaporozhan J, Kauczor HU, Klose H, Gruenig E (2013) Magnetic resonance imaging to assess the effect of exercise training on pulmonary perfusion and blood flow in patients with pulmonary hypertension. *European radiology* 23:324-31.
- [36] British Thoracic Society (2001) Standards of Care Subcommittee on Pulmonary Rehabilitation. *Pulmonary rehabilitation*. *Thorax* 56: 827-34.
- [37] Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, Carone M, Celli B, Engelen M, Fahy B, Garvey C, Goldstein R, Gosselink R, Lareau S, MacIntyre N, Maltais F, Morgan M, O'Donnell D, Prefault C, Reardon J, Rochester C, Schols A, Singh S, Troosters T (2006) ATS/ERS Pulmonary Rehabilitation Writing Committee. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 1390-1413.
- [38] Zu Wallack R, Crouch R (2011) American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Guidelines for Pulmonary Rehabilitation Programs. 4th ed. Champaign, IL: Human Kinetics.
- [39] Thompson WR, Gordon EF, Pescatello LS (2010) ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- [40] Garvey C, Fullwood MD, Rigler J (2013) Pulmonary rehabilitation exercise prescription in chronic obstructive lung disease: US survey and review of guidelines and clinical practices. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 33(5):314-22.

- [41] Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, Nicolls MR (2004) Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res* 115: 165–175.
- [42] Humbert M, Monti G, Brenot F, Sitbon O, Portier A, Grangeot-Keros L, Duroux P, Galanaud P, Simonneau G, Emilie D (1995) Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 151:1628 – 163.
- [43] Soon E, Holmes AM, Treacy CM, Doughty NJ, Southgate L, Machado RD, Trembath RC, Jennings S, Barker L, Nicklin P, Walker C, Budd DC, Pepke-Zaba J, Morrell NW (2010) Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 122: 920–927.
- [44] Cracowski JL, Chabot F, Labarère J, Faure P, Degano B, Schwebel C, Chaouat A, Reynaud-Gaubert M, Cracowski C, Sitbon O, Yaici A, Simonneau G, Humbert M (2014) Proinflammatory cytokine levels are linked to death in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 43: 915–917.
- [45] Savale L, Tu T, Rideau D, Izziki M, Maitre B, Adnot S, Eddahibi S (2009) Impact of interleukin-6 on hypoxia-induced pulmonary hypertension and lung inflammation in mice. *Respiratory Research* 10:6.
- [46] Golembeski SM, West J, Tada Y, Fagan KA (2005) Interleukin-6 causes mild pulmonary hypertension and augments hypoxia induced pulmonary hypertension in mice. *Chest* 128(6 Suppl):572S-573S.
- [47] Steiner MK, Syrkina OL, Kolliputi N, Mark EJ, Hales CA, Waxman AB (2009) Interleukin-6 overexpression induces pulmonary hypertension. *Circ Res* 104:236–244, 28p following 244.
- [48] Labarrere CA, Zaloga GP. (2004) C-reactive protein: from innocent bystander to pivotal mediator of atherosclerosis. *Am J Med* 117: 499–507.
- [49] Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M, Delcroix (2009) C-Reactive protein; A new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 53, No. 14.
- [50] Fessel J.P, West J.D (2015) Redox biology in pulmonary arterial hypertension (2013 Grover Conference Series). *Pulm. Circ.* 599–609.
- [51] Bowers R, Cool C, Murphy RC, Tudor RM, Hopken MW, Flores SC, Voelkel NF (2004) Oxidative stress in severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 169(6):764–769.
- [52] Reis GS, Augusto VS, Silveira AP, Jordão AA Jr, Baddini-Martinez J, Poli Neto O, Rodrigues AJ, Evora PR (2013) Oxidative-stress biomarkers in patients with pulmonary hypertension. *Pulm. Circ* 3(4): 856–861.
- [53] Semen K, Yelisyeyeva O, Jarocka-Karpowicz I, Kaminsky D, Solovey L, Skrzydlewska E, Yavorskyi O (2016) Sildenafil reduces signs of oxidative stress in pulmonary arterial hypertension: evaluation by fatty acid composition, level of hydroxynonenal and heart rate variability. *Redox Biol* 7:48–57.
- [54] Cracowski J. L, Cracowski C, Bessard G, Pepin J. L, Bessard, J, Schwebel L., Stanke-Labesque F, Pison C (2001) Increased lipid peroxidation in patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 164, 1038-1042.
- [55] Cracowski JL, Degano B, Chabot F, Labarère J, Schwedhelm E, Monneret D, Iuliano L, Schwebel C, Chaouat A, Reynaud-Gaubert M, Faure P, Maas R, Renversez JC, Cracowski C, Sitbon O, Yaïci A, Simonneau G, Humbert M (2012) Independent association of urinary F2-isoprostanes with survival in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 142 (4):869-76.
- [56] Tabima DM, Frizzell S, Gladwin MT (2012) Reactive oxygen and nitrogen species in pulmonary hypertension. *Free Radic Biol Med*.1; 52 (9):1970-86.

- [57] Masri FA, Comhair SA, Dostanic-Larson I, Kaneko FT, Dweik RA, Arroliga AC, Erzurum SC (2008) Deficiency of Lung Antioxidants in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Clin Transl Sci.* 1(2):99-106.
- [58] Graziela S. Reis, Viviane S. Augusto, Ana Paula C. Silveira, Alceu A. Jordão Jr., José Baddini-Martinez, Omero Poli Neto, Alfredo José Rodrigues, Paulo Roberto B. Evora (2013) Oxidative-stress biomarkers in patients with pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 3(4):856-861.
- [59] Benzie I, Strain J (1996) The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a measure of "Antioxidant power": The FRAP Assay. *Anal Biochem.* 239:70-76.
- [60] Krüger K, Mooren FC, Pilat C. The Immunomodulatory Effects of Physical Activity. *Curr Pharm Des.* 2016. 22(24): 3730-48.
- [61] Sallam N, Laher I (2016) Exercise Modulates Oxidative Stress and Inflammation in Aging and Cardiovascular Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 7239639.
- [62] Fedewa MV, Hathaway ED, Ward-Ritacco CL (2017) Effect of exercise training on C reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 51(8):670-676.
- [63] Walther C, Möbius-Winkler S, Linke A, Bruegel M, Thiery J, Schuler G, Halbrecht R (2008) Regular exercise training compared with percutaneous intervention leads to a reduction of inflammatory markers and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, vol. 15, no. 1, pp. 107–112.
- [64] Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Ampatzidis G, Liapis CD, Alevizos M (2007) The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, vol. 14, no. 6, pp. 837–843.
- [65] Campbell PT, Campbell KL, Wener MH, Wood BL, Potter JD, McTiernan A, Ulrich CM (2009) A yearlong exercise intervention decreases CRP among obese postmenopausal women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, vol. 41, no. 8, pp. 1533–1539, 2009.
- [66] Harbaum L, Renk E, Yousef S, Glatzel A, Lüneburg N, Hennigs JK, Oqueka T, Baumann HJ, Atanackovic D, Grünig E, Böger RH, Bokemeyer C, Klose H (2016) Acute effects of exercise on the inflammatory state in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulmonary Medicine* 16:145.
- [67] De Sousa CV, Sales MM, Rosa TS, Lewis JE, de Andrade RV, Simões HG (2017) The Antioxidant Effect of Exercise: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med* 47(2):277-293.
- [68] Colombo R, Siqueira R, Conzatti A, de Lima Seolin BG, Fernandes TR, Godoy AE, Litvin IE, Silva JM, Tucci PJ, da Rosa Araújo AS, Belló-Klein A (2016) Exercise training contributes to H₂O₂/VEGF signaling in the lung of rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Vascular Pharmacology*.
- [69] Richter MJ, Grimminger J, Krüger B, Ghofrani HA, Mooren FC, Gall H, Pilat C, Krüger K. (2017) Effects of exercise training on pulmonary hemodynamics, functional capacity and inflammation pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 1; 7(1):20-37.
- [70] Weissmann N, Peters DM, Klöpping C, Krüger K, Pilat C, Katta S, Seimetz M, Ghofrani HA, Schermuly RT, Witzernath M, Seeger W, Grimminger F, Mooren FC (2014) Structural and functional prevention of hypoxia-induced pulmonary hypertension by individualized exercise training in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1; 306 (11): L986-95.
- [71] Organización Mundial de la Salud (2011) Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad, Ginebra, Organización Mundial de la Salud.

- [72] K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification (2002) Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 39: S1-266.
- [73] ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test (2002) *Am J Respir Crit Care Med* Vol 166. pp 111–117.
- [74] Enright PL, Sherrill DL (1998) Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*.158 (5 Pt 1):1384-7.
- [75] Gutiérrez M, Beroíza T, Cartagenas C, Caviedes I, Céspedes J, Gutiérrez M, Oyarzún M, Palacios S, Schonfeldt P (2009) Manual de procedimientos. SER Chile, Prueba de caminata de seis minutos. *Rev chil enferm respir* 25: 15-24.
- [76] Dr. P. Olivares –Tirado (2006) Gobierno de Chile. Superintendencia de Isapres. Documento de trabajo. Estado de salud de beneficiarios de sistema de salud de Chile: 2004-2005. Departamento de estudios Dr. P. Olivares –Tirado. Enero 2006.
- [77] Karvonen MJ, Kentala E, Mustala O (1957) The effects of training on heart rate; a longitudinal study. *Ann Med Exp Biol Fenn*. 35 (3): 307 – 315.
- [78] Fox, S. M., & Haskell, W. L (1971) Physical activity and the prevention of coronary heart disease. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*. 44(8), 950.
- [79] Glantz SA, Slinker BK. (2001) *Primer of Applied Regression & Analysis of Variance*, 2nd ed. Mc Graw-Hill. INC Medical Publishing Division, New York USA, pp. 418-507.
- [80] Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M (2003) Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 22(2):358-63.
- [81] Mitranun W1, Deerochanawong C, Tanaka H, Suksom D (2014) Continuous vs interval training on glycemic control and macro- and microvascular reactivity in type 2 diabetic patients. *Scand J Med Sci Sports* 24 (2):e69–76.
- [82] Schuch FB, Vasconcelos-Moreno MP, Borowsky C, Zimmermann AB, Wollenhaupt-Aguiar B, Ferrari P, de Almeida Fleck MP (2014) The effects of exercise on oxidative stress (TBARS) and BDNF in severely depressed inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 264 (7):605–13.
- [83] Chandwaney R, Leichtweis S, Leeuwenburgh C, Ji LL (1998) Oxidative stress and mitochondrial function in skeletal muscle: effects of aging and exercise training. *Age (Omaha)* 21 (3):109–17.
- [84] Arikawa AY, Thomas W, Gross M, Smith A, Phipps WR, Kurzer MS, Schmitz KH (2013) Aerobic training reduces systemic oxidative stress in young women with elevated levels of F2-isoprostanes. *Contemp Clin Trials* 34 (2): 212–7.
- [85] Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K (2000) Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 487– 492.
- [86] Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, Rainisio M, Simonneau G (2002) Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 40: 780–788.
- [87] Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M (2001) Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 17: 647–652.
- [88] Green HJ, Fraser IG (1988) Differential effects of exercise intensity on serum uric acid concentration. *Med Sci Sports Exerc* 20(1):55-9.

- [89] Becker-Grünig T1, Klose H, Ehlken N, Lichtblau M, Nagel C, Fischer C, Gorenflo M, Tiede H, Schranz D, Hager A, Kaemmerer H, Miera O, Ulrich S, Speich R, Uiker S, Grünig E (2013) Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 168(1):375-81.
- [90] Grünig E, Maier F, Ehlken N, Fischer C, Lichtblau M, Blank N, Fiehn C, Stöckl F, Prange F, Staehler G, Reichenberger F, Tiede H, Halank M, Seyfarth HJ, Wagner S, Nagel C (2012) Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Arthritis Res Ther* 14(3): R148.
- [91] Clark AI, Poole Wilson Pa, Coats AJ (1996) Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 28:1092–102.
- [92] Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K (2000) Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 102: 865–870.
- [93] Nagel C, Prange F, Guth S, Herb J, Ehlken N, Fischer C, Reichenberger F, Rosenkranz S, Seyfarth HJ, Mayer E, Halank M, Grünig E (2012) Exercise Training Improves Exercise Capacity and Quality of Life in Patients with Inoperable or Residual Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension 7(7): e41603.
- [94] Heresi GA, Aytakin M, Hammel JP, Wang S, Chatterjee S, Dweik RA (2014) Plasma interleukin-6 adds prognostic information in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 43:912–914.
- [95] Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Rosenschein U, Sagiv M (2005) Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *International Journal of Cardiology* vol. 100, no. 1, pp. 93–99.
- [96] Stewart LK, Flynn MG, Campbell WW, Craig BA, Robinson JP, Timmerman KL, Mc Farlin BK, Coen PM, Talbert E (2007) The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein. *Medicine & Science in Sports & Exercise* vol. 39, no. 10, pp. 1714–1719.
- [97] Cesari M, Penninx BW, Pahor M, Lauretani F, Corsi AM, Rhys Williams G, Guralnik JM, Ferrucci L (2004) Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *Journals of Gerontology Series A* vol. 59, no. 3, pp. 242–248.
- [98] Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Rosenschein U, Sagiv M (2005) Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *International Journal of Cardiology* vol. 100, no. 1, pp. 93–99.
- [99] Mattusch F, Dufaux B, Heine O, Mertens I, Rost R (2000) Reduction of the plasma concentration of C-reactive protein following nine months of endurance training. *International Journal of Sports Medicine* vol. 21, no. 1, pp. 21–24.
- [100] Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, Rainisio M, Simonneau G (2002) Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 40:780–788.
- [101] Morris NR, Kermeen FD, Holland AE. (2017). *Cochrane Database Syst Rev* 19;1:CD011285.
- [102] Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. (2002). Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.*14;347(20):1557-65.
- [103] Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. (2000). C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 23;342(12):836-43.

- [104] Fischer CP, Berntsen A, Perstrup LB, Eskildsen P, Pedersen BK. (2005). Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. *Scand J Med Sci Sports*;17(5):580-7.
- [105] Kohut ML, McCann DA, Russell DW, Konopka DN, Cunnick JE, Franke WD, Castillo MC, Reighard AE, Vanderah E. (2006). Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of beta-blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults. *Brain Behav Immun*; 20(3):201-9.
- [106] Keller C, Steensberg A, Hansen AK, Fischer CP, Plomgaard P, Pedersen BK. (2005). Effect of exercise, training, and glycogen availability on IL-6 receptor expression in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985). 99(6):2075-9. Epub 2005 Aug 11.
- [107] Vanderheyden M, Kersschof E, Paulus WJ (1998). Pro-inflammatory cytokines and endothelium-dependent vasodilation in the forearm: serial assessment in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*; 19:747–52.
- [108] Hambrecht R, Adams V, Gielen S, Linke A, Möbius-Winkler S, Yu J, Niebauer J, Jiang H, Fiehn E, Schuler G (1999) Exercise intolerance in patients with chronic heart failure and increased expression of inducible nitric oxide synthase in the skeletal muscle. *J Am Coll Cardiol*;33(1):174-9.
- [109] Vescovo G, Volterrani M, Zennaro R, Sandri M, Ceconi C, Lorusso R, Ferrari R, Ambrosio GB, Dalla Libera L. (2000) Apoptosis in the skeletal muscle of patients with heart failure: investigation of clinical and biochemical changes. *Heart*; 84(4):431-7.
- [110] Gielen S, Adams V, Möbius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, Kempf W, Schubert A, Schuler G, Hambrecht R. (2003) Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 3;42(5):861-8.
- [111] Petersen AM, Pedersen BK (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* (1985);98(4):1154-62.
- [112] Adamopoulos S, Parissis J, Karatzas D, Kroupis C, Georgiadis M, Karavolias G, Paraskevaidis J, Koniavitou K, Coats AJ, Kremastinos DT. (2002) Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 20;39(4):653-63.
- [113] Fernandes-Silva MM, Guimarães GV, Rigaud VO, Lofrano-Alves MS, Castro RE, de Barros Cruz LG, Bocchi EA, Bacal F. (2017) Inflammatory biomarkers and effect of exercise on functional capacity in patients with heart failure: Insights from a randomized clinical trial. *Eur J Prev Cardiol*; 24(8):808-817.
- [114] Talwar A, Sahni S, Verma S, Khan SZ, Dhar S, Kohn N (2017) Exercise tolerance improves after pulmonary rehabilitation in pulmonary hypertension patients. *J Exerc Rehabil*. 30;13(2):214-217.
- [115] Balabanian K, Foussat A, Dorfmueller P, Durand-Gasselini I, Capel F, Bouchet-Delbos L, Portier A, Marfaing-Koka A, Krzysiek R, Rimaniol AC, Simonneau G, Emilie D, Humbert M. (2002) CX(3)C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 15;165(10):1419-25.

Anexo nº1

Tabla nº1: Clasificación funcional de la hipertensión pulmonar según la NYHA acordada por la OMS. Extraído de Galiè N et al. Eur Heart J [1].

TABLE 14	Functional classification of pulmonary hypertension modified after the New York Heart Association functional classification according to the World Health Organization
Class I	Patients with pulmonary hypertension but without resulting limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue dyspnoea or fatigue, chest pain, or near syncope.
Class II	Patients with pulmonary hypertension resulting in slight limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Ordinary physical activity causes undue dyspnoea or fatigue, chest pain, or near syncope.
Class III	Patients with pulmonary hypertension resulting in marked limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Less than ordinary activity causes undue dyspnoea or fatigue, chest pain, or near syncope.
Class IV	Patients with pulmonary hypertension with inability to carry out any physical activity without symptoms. These patients manifest signs of right heart failure. Dyspnoea and/or fatigue may even be present at rest. Discomfort is increased by any physical activity.

Anexo nº2

Tabla nº2: Clasificación según etiología de la hipertensión pulmonar. Extraída de Simonneau et al, 2013, J Am Coll Cardiol [6].

Table 1	Updated Classification of Pulmonary Hypertension*
	<ul style="list-style-type: none">1. Pulmonary arterial hypertension<ul style="list-style-type: none">1.1 Idiopathic PAH1.2 Heritable PAH<ul style="list-style-type: none">1.2.1 BMPR21.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK31.2.3 Unknown1.3 Drug and toxin induced1.4 Associated with:<ul style="list-style-type: none">1.4.1 Connective tissue disease1.4.2 HIV infection1.4.3 Portal hypertension1.4.4 Congenital heart diseases1.4.5 Schistosomiasis1' Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary hemangiomatosis1''. Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN)
	<ul style="list-style-type: none">2. Pulmonary hypertension due to left heart disease<ul style="list-style-type: none">2.1 Left ventricular systolic dysfunction2.2 Left ventricular diastolic dysfunction2.3 Valvular disease2.4 Congenital/acquired left heart inflow/outflow tract obstruction and congenital cardiomyopathies
	<ul style="list-style-type: none">3. Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia<ul style="list-style-type: none">3.1 Chronic obstructive pulmonary disease3.2 Interstitial lung disease3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern3.4 Sleep-disordered breathing3.5 Alveolar hypoventilation disorders3.6 Chronic exposure to high altitude3.7 Developmental lung diseases
	<ul style="list-style-type: none">4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)
	<ul style="list-style-type: none">5. Pulmonary hypertension with unclear multifactorial mechanisms<ul style="list-style-type: none">5.1 Hematologic disorders: chronic hemolytic anemia, myeloproliferative disorders, splenectomy5.2 Systemic disorders: sarcoidosis, pulmonary histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders5.4 Others: tumoral obstruction, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure, segmental PH

*5th WSPH Nice 2013. Main modifications to the previous Dana Point classification are in **bold**.

BMPR = bone morphogenic protein receptor type II; CAV1 = caveolin-1; ENG = endoglin; HIV = human immunodeficiency virus; PAH = pulmonary arterial hypertension.

Anexo nº3

Tabla nº3: Parámetros de importancia para determinar severidad, estabilidad y pronóstico en sujetos que padecen hipertensión pulmonar. Extraído de Galiè N et al. Eur Heart J [1].

TABLE 15 Parameters with established importance for assessing disease severity, stability and prognosis in pulmonary arterial hypertension

Better prognosis	Determinants of prognosis	Worse prognosis
No	Clinical evidence of RV failure	Yes
Slow	Rate of progression of symptoms	Rapid
No	Syncope	Yes
I, II	WHO-FC	IV
Longer (>500 m) [#]	6-MWT	Shorter (<300 m)
Peak O ₂ consumption >15 mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹	Cardiopulmonary exercise testing	Peak O ₂ consumption <12 mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹
Normal or near-normal	BNP/NT-proBNP plasma levels	Very elevated and rising
No pericardial effusion TAPSE [¶] >2.0 cm	Echocardiographic findings [¶]	Pericardial effusion TAPSE [¶] <1.5 cm
RAP <8 mmHg and CI ≥2.5 L·min ⁻¹ ·m ⁻²	Haemodynamics	RAP >15 mmHg or CI ≤2.0 L·min ⁻¹ ·m ⁻²

RV: right ventricular; WHO-FC: World Health Organization functional class; 6-MWT: 6-min walking test; BNP: brain natriuretic peptide; NT-proBNP: N-terminal proBNP; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; RAP: right atrial pressure; CI: cardiac index. [#]: depending on age; [¶]: TAPSE and pericardial effusion have been selected because they can be measured in the majority of the patients. Reproduced from McLAUGHLIN and McGOON [94], with permission from the publisher.

Anexo nº4

Consentimiento informado.

FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD DE CHILE
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DEL TÓRAX
CONSENTIMIENTO INFORMADO

TITULO DEL ESTUDIO:

“Cambios en los niveles plasmáticos de biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación, en pacientes con hipertensión arterial pulmonar posterior a un protocolo de entrenamiento físico. Estudio piloto”

INVESTIGADORES RESPONSABLES:

Klga. Andrea Bustos

Dr. German Ebensperger

Dra. Mónica Zagolin

1. OBJETIVOS Y ANTECEDENTES

Con el objetivo de mejorar la condición física y funcional de los pacientes con hipertensión pulmonar en asociación a los tratamientos específicos entregados, es que se ha diseñado este trabajo, que busca implementar un protocolo de ejercicio físico y evaluar los cambios que este puede provocar en los niveles de mediadores de procesos inflamatorios y de oxidación (estrés oxidativo con producción de radicales libres).

Usted es libre de participar, y en el caso que usted se negará a incorporarse en este estudio, esto no tendrá para usted consecuencias negativas.

2. DURACIÓN DEL ESTUDIO

El estudio tendrá una duración aproximada de 4 meses. Durante las primeras 2 semanas se realizarán las pruebas funcionales (el test de marcha de 6 minutos y prueba cardiopulmonar de ejercicio) y la extracción de sangre venosa. Una vez realizadas las pruebas de evaluación se realizará el protocolo de ejercicio físico, con una duración de 12 semanas. Al finalizar el entrenamiento físico se solicitará repetir las pruebas funcionales (test de marcha 6 minutos y prueba cardiopulmonar de ejercicio) y la extracción de sangre venosa con una punción en el brazo.

3. PROCEDIMIENTOS

Los procedimientos que se realizarán a lo largo del estudio son cuatro: toma de muestra sanguínea (2 veces, antes y después del entrenamiento físico), test de marcha de 6 minutos (2 veces), prueba cardiopulmonar de ejercicio (2 veces), protocolo de entrenamiento físico (una vez, con una duración de 12 semanas).

Toma de muestra sanguínea: Antes de la intervención se tomará una muestra de sangre venosa, con una punción en el brazo y una jeringa se extraerá sangre de la vena. Ésta prueba demora menos de 5 minutos y la cantidad de sangre extraída no afectará su salud ni su rendimiento. La extracción sanguínea se realizará 2 veces, una muestra antes del protocolo de ejercicio físico y otra al finalizar el protocolo. Esta muestra será tomada por personal especializado.

Test de marcha de 6 minutos: Ésta prueba intenta medir su capacidad física. Al realizar la prueba usted deberá caminar durante 6 minutos a la mayor velocidad posible, y se medirá la distancia

que usted es capaz de recorrer. Será supervisado por un profesional capacitado para la prueba y se medirán signos vitales (presión arterial, oximetría de pulso y frecuencia cardíaca) antes y después de la caminata de 6 minutos. La medición de signos vitales es indolora y demora no más de 2 minutos cada medición. El test de marcha 6 minutos, se medirá antes y después del entrenamiento físico.

Prueba cardiopulmonar de ejercicio: Esta prueba intenta objetivar cuál es la capacidad de usted para obtener, transportar y utilizar el oxígeno en una situación de esfuerzo físico. La prueba inicia cuando usted, sentado en una silla deba pedalear en la bicicleta estando conectado a una mascarilla hermética. El test es máximo, de manera que deberá efectuar el máximo de esfuerzo posible mientras no sienta molestias, dolor o mareo. La prueba finaliza cuando usted ya no sea capaz de seguir pedaleando por cansancio, situación que se cumple en la mayoría de los casos alrededor de los 10 minutos. La prueba cardiopulmonar de ejercicio se realizará antes y después del protocolo de entrenamiento físico.

Entrenamiento físico: Se realizará un programa de entrenamiento físico, que tendrá una duración de 24 sesiones de trabajos, pudiendo tener una frecuencia de 2 o 3 veces a la semana. Cada sesión tendrá una duración de 50 minutos aproximadamente. La intervención comenzará el mes de septiembre y finalizará a comienzos de noviembre. Cada sesión ejercicio sobre una bicicleta estática alrededor de 36 minutos, luego una serie de ejercicios de elongación para finalizar la sesión.

4. POTENCIAL DISCONFORT O MOLESTIAS Y RIESGOS

En relación a la extracción de sangre venosa; usted sentirá un “pinchazo” en su antebrazo, y no será más que la misma sensación que se percibe durante la toma de muestras sanguíneas cotidianas, donde es muy probable que ya lo haya experimentado.

En relación al test de marcha 6 minutos; es una prueba que no causa dolor, sin embargo, sí puede provocar cansancio, igual a cuando usted realiza algún esfuerzo físico, pudiendo experimentar sensación de falta de aire o bien dolor muscular de piernas por fatiga. La prueba sin embargo es corta, como su nombre lo indica es una caminata durante de 6 minutos y puede ser detenida si usted se encuentra muy cansado y no pudiera seguir caminando, o bien presente molestias relacionadas con el esfuerzo físico, como lo son náuseas, dolor torácico, mareos, etc. Éstos últimos síntomas, se relacionan con un esfuerzo físico extenuante, por ende, al finalizar la prueba debieran detenerse en cuestión de minutos, como también podrían no presentarse durante la prueba, esto último dependerá de cada individuo.

En relación al test cardiopulmonar de ejercicio; es una prueba que no causa dolor, sin embargo, el pedaleo en bicicleta estática pudiera provocar cansancio, fatiga, náuseas, dolor torácico, etc. Estos síntomas se relacionan con un esfuerzo físico extenuante, y alcanzar una complicación grave como desmayo es difícil de experimentar, ya que su corazón estará monitorizado en todo momento, lo que permite suspender la prueba si es que el especialista considera algún potencial riesgo según lo observado en la medición. La sensación de fatiga, dolor muscular de piernas, cansancio, falta de aire, náuseas o mareos durante el pedaleo son síntomas asociados al esfuerzo físico y debieran cesar en cuestión de minutos una vez que la prueba se detenga.

En relación al protocolo de ejercicio físico; durante la realización de ejercicio físico pudiera usted sentir fatiga o cansancio, síntomas que debieran cesar si se detiene la práctica. Además, posterior a las sesiones pudiera usted sentir dolor muscular de brazos o piernas, siendo esto normal en la práctica de ejercicio físico.

Los ejercicios a realizar estarán enfocados en aumentar la capacidad de soportar fatiga durante un esfuerzo físico, buscando aumentando la capacidad del organismo de utilizar el oxígeno, de esta manera mejorar su capacidad de realizar actividades durante su vida diaria. El ejercicio se realizará sobre una bicicleta estática, y considera un pedaleo constante a cierta velocidad con una variación de la resistencia que otorga el pedal, es decir, podría sentir un pedaleo “pesado” y

en ciertos momentos un pedaleo “más suave”, este esquema irá variando durante las sesiones, pero siempre considerará 36 minutos de pedaleo. El protocolo diseñado para este estudio, tiene muy bajo riesgo de provocar lesiones, tenga presente además, que cada sesión usted será supervisado y guiado por un profesional competente en el área, por lo que cualquier dolor o síntoma nuevo asociado a la práctica pudiera ser evaluado para tomar las precauciones adecuadas y evitar posibles lesiones o malestares.

Los resultados del estudio serán de carácter confidencial, es decir, sólo los investigadores tendrán acceso a estos, y serán utilizados con fines estadísticos, por ende, si los datos son publicados o bien difundidos con objetivos académicos no serán asociados a su nombre. Cabe destacar que para el equipo de investigación obtener información de su estado de salud y la respuesta al tratamiento nos ayuda a mejorar la atención de salud que podamos brindar en un futuro a personas que padecen hipertensión.

5. BENEFICIOS

Las guías clínicas europeas, que describen el manejo y tratamiento de los pacientes con hipertensión pulmonar arterial, sugieren fuertemente que las personas que padecen esta enfermedad se beneficiarían de la práctica de ejercicio físico, ya que ésta se ha visto mejora la funcionalidad y la calidad de vida de quienes la realizan. Esperamos que usted al participar del estudio, se beneficie de la práctica, de tal manera de ganar agilidad y resistencia para realizar sus actividades de la vida diaria, mejorando así su calidad de vida.

Al término del periodo, se le otorgará un pequeño díptico con el tipo de ejercicio y programa a seguir en domicilio para su beneficio personal a futuro.

No se otorgará ningún beneficio económico por participar en este estudio.

6. PREGUNTAS DEL ESTUDIO

Usted podrá contactar a los encargados del estudio para efectuar preguntas en todo momento y específicamente con Andrea Bustos Márquez, al fono; 90151858, o bien con Dra. Mónica Zagolin al fono: 95754863.

Firma y C.I. responsable del proyecto

Firma y C.I. participante

Fecha:

Anexo nº5

CUESTIONARIO DE SALUD SF-36 VERSIÓN ESPAÑOLA 1.4 (junio de 1999)

INSTRUCCIONES:

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales.

Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, usted diría que su salud es:

- 1 Excelente
- 2 Muy buena
- 3 Buena
- 4 Regular
- 5 Mala

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- 1 Mucho mejor ahora que hace un año
- 2 Algo mejor ahora que hace un año
- 3 Más o menos igual que hace un año
- 4 Algo peor ahora que hace un año
- 5 Mucho peor ahora que hace un año

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL.

3. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

4. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

5. Su salud actual, ¿le limita para coger o llevar la bolsa de la compra?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

6. Su salud actual, ¿le limita para subir varios pisos por la escalera?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

7. Su salud actual, ¿le limita para subir un solo piso por la escalera?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

8. Su salud actual, ¿le limita para agacharse o arrodillarse?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

9. Su salud actual, ¿le limita para caminar un kilómetro o más?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

10. Su salud actual, ¿le limita para caminar varias manzanas (varios centenares de metros)?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

11. Su salud actual, ¿le limita para caminar una sola manzana (unos 100 metros)?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

12. Su salud actual, ¿le limita para bañarse o vestirse por sí mismo?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS.

13. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

- 1 Sí
- 2 No

14. Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?

- 1 Sí
- 2 No

15. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

- 1 Sí
- 2 No

16. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?

- 1 Sí
- 2 No

17. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (¿como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- 1 Sí
- 2 No

18. Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- 1 Sí
- 2 No

19. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1 Sí

2 No

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

1 Nada

2 Un poco

3 Regular

4 Bastante

5 Mucho

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

1 No, ninguno

2 Sí, muy poco

3 Sí, un poco

4 Sí, moderado

5 Sí, mucho

6 Sí, muchísimo

22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

1 Nada

2 Un poco

3 Regular

4 Bastante

5 Mucho

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.

23. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

1 Siempre

2 Casi siempre

3 Muchas veces

4 Algunas veces

5 Sólo alguna vez

6 Nunca

24. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

1 Siempre

2 Casi siempre

3 Muchas veces

4 Algunas veces

5 Sólo alguna vez

6 Nunca

25. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

1 Siempre

2 Casi siempre

3 Muchas veces

4 Algunas veces

5 Sólo alguna vez

6 Nunca

26. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

1 Siempre

2 Casi siempre

3 Muchas veces

4 Algunas veces

5 Sólo alguna vez

6 Nunca

27. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?

1 Siempre

2 Casi siempre

3 Muchas veces

4 Algunas veces

5 Sólo alguna vez

6 Nunca

28. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

1 Siempre

- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

29. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

30. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió feliz?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

31. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió cansado?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

32. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Algunas veces
- 4 Sólo alguna vez

5 Nunca

POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES.

33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.

1 Totalmente cierta

2 Bastante cierta

3 No lo sé

4 Bastante falsa

5 Totalmente falsa

34. Estoy tan sano como cualquiera.

1 Totalmente cierta

2 Bastante cierta

3 No lo sé

4 Bastante falsa

5 Totalmente falsa

35. Creo que mi salud va a empeorar.

1 Totalmente cierta

2 Bastante cierta

3 No lo sé

4 Bastante falsa

5 Totalmente falsa

36. Mi salud es excelente.

1 Totalmente cierta

2 Bastante cierta

3 No lo sé

4 Bastante falsa

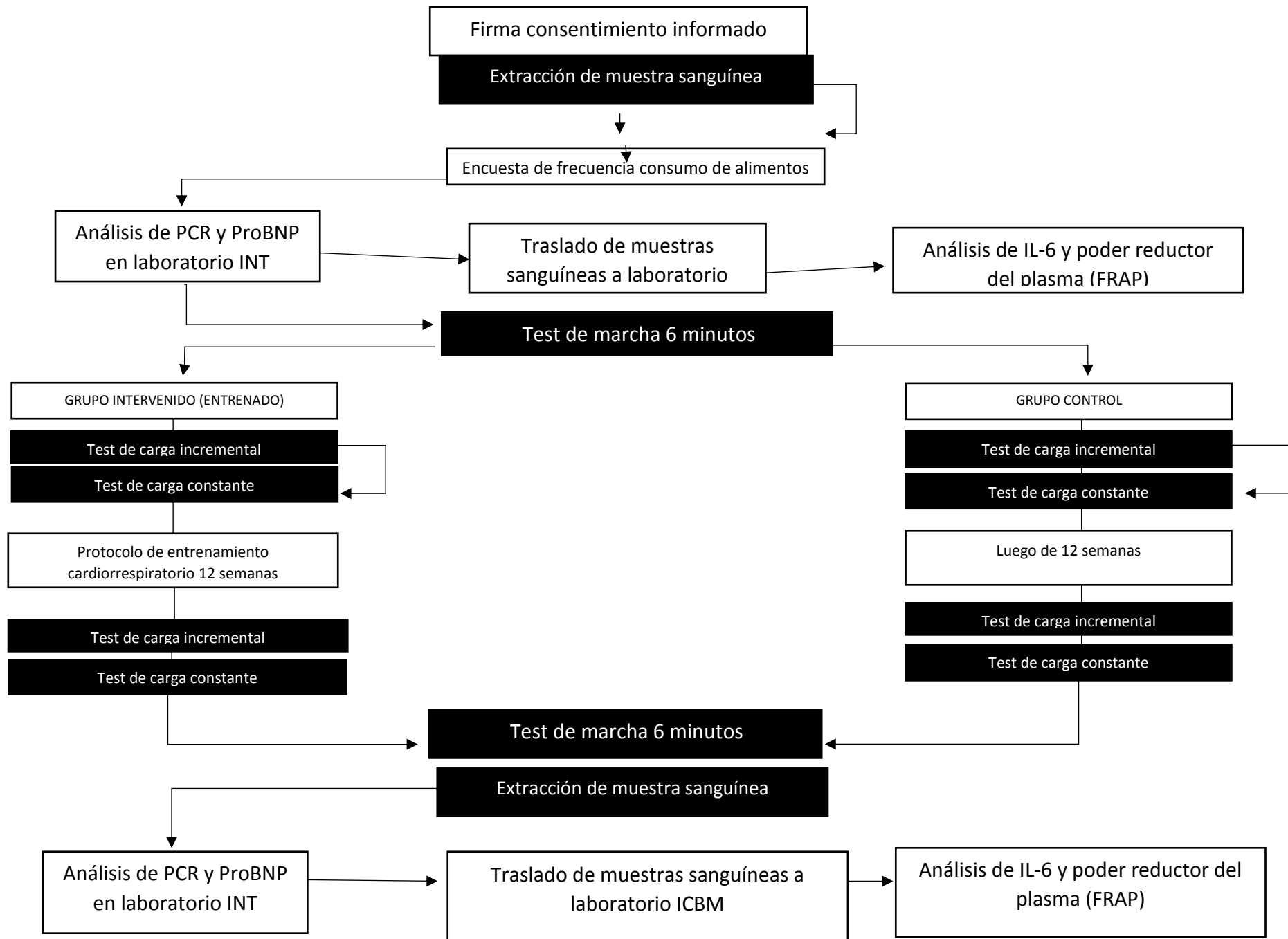
5 Totalmente falsa

Anexo nº6

Tabla nº3: Fármacos que utilizaban los pacientes reclutados en el estudio. La información está representada como número absoluto de los pacientes.

Fármacos	Control n=7	Intervenidos n=8
Inhibidores de la fosfodiesterasa-5	7	8
Antagonistas de los receptores de endotelina	7	3
Prostanoides inhalados	3	2
Estimuladores de la guanilatociclasa soluble	0	0
Terapia combinada		
Mono	0	5
Dual	4	1
Triple	3	2

Anexo n°7. Esquema de intervenciones y mediciones del proyecto.



Anexo n°8

Escala Borg modificada, extraída de Manual de procedimientos. SER Chile, Rev Chil Enf Respir 2009.

0	NADA
0,5	MUY, MUY LEVE
1	MUY LEVE
2	LEVE
3	MODERADO
4	ALGO INTENSO
5	INTENSO
6	
7	MUY INTENSO
8	
9	
10	MUY, MUY INTENSO

Anexo n°9: Resultados y conversión de datos del test de carga incremental. Ambos grupos, previo y posterior al entrenamiento para el grupo intervenido, mientras que para el grupo control sólo se muestran los resultados del estado basal.

TCI basal intervenido							
kp	RPM	Potencia(kpm)=kp*Velocidad	Velocidad (mt/min) = RPM*3,71*1,62	Potencia Watts (kpm/6,12)	Peso (kgo)	W/kg	
1	1,5	450,765	300,51	73,65441176	69	1,06745524	
2	1,25	375,6375	300,51	61,37867647	78	0,78690611	
3	1,25	375,6375	300,51	61,37867647	56	1,09604779	
4	1,5	450,765	300,51	73,65441176	62	1,18797438	
5	1,75	525,8925	300,51	85,93014706	91	0,94428733	
6	1,25	375,6375	300,51	61,37867647	68	0,9026276	
7	0,5	150,255	300,51	24,55147059	79	0,31077811	
8	1,25	375,6375	300,51	61,37867647	74	0,82944157	
TCI post entrenamiento							
kp	RPM	Potencia (kpm)=kp*Velocidad	Velocidad (mt/min)=RPM*3,71*1,62	Potencia Watts(kpm/6,12)	PESO (kg)	W/Kg	
1	1,75	525,8925	300,51	85,93014706	69	1,24536445	
2	1,5	450,765	300,51	73,65441176	78	0,94428733	
3	1,5	450,765	300,51	73,65441176	56	1,31525735	
4	1,75	525,8925	300,51	85,93014706	62	1,38597011	
5	1,5	450,765	300,51	73,65441176	91	0,80938914	
6	1,5	450,765	300,51	73,65441176	68	1,08315311	
7	0,75	225,3825	300,51	36,82720588	79	0,46616716	
TCI control basal							
kp	RPM	Potencia (kpm)=kp*Velocidad	Velocidad (mt/min)=RPM*3,71*1,62	Potencia Watts(kpm/6,12)	PESO (kgo)	W/Kg	
9	1,25	375,6375	300,51	61,37867647	65	0,94428733	
10	1	300,51	300,51	49,10294118	57	0,86145511	
11	1,75	525,8925	300,51	85,93014706	73	1,1771253	
12	1,25	375,6375	300,51	61,37867647	38	1,61522833	

Anexo nº10

Tablas descriptivas de los resultados obtenidos en la medición de frecuencia cardíaca

Sesión	Mediciones Basales			Valor p Kruskal-Wallis
	Primera	Intermedia	Última	
Promedio [SD]	71,7 [5,2]	76,5 [14,2]	80,1 [11,4]	
Mediana [CI 95%]	71,5 [64-80]	72,0 [63-108]	83,0 [62-95]	
Mediana [CI 95%]	71,5 [64-80]	72,0 [63-108]	-----	0,446
Mediana [CI 95%]	71,5 [64-80]	-----	83,0 [62-95]	0,078
Mediana [CI 95%]	-----	72,0 [63-108]	83,0 [62-95]	0,318

Tabla nº9: Mediciones de la frecuencia cardíaca al iniciar cada sesión. Se muestra en la columna izquierda el estadístico de posición que se describe en las siguientes columnas. Primera: mediciones realizadas en la primera sesión, Intermedia: mediciones que mostraron los sujetos al completar el 50% del protocolo, Última: mediciones iniciales que obtuvieron los sujetos en la última sesión de entrenamiento.

Sesión	Mediciones al finalizar pedaleo			Valor p Kruskal-Wallis
	Primera	Intermedia	Última	
Promedio [SD]	85,2 [7,9]	93,1 [17,7]	86,0 [8,1]	
Mediana [CI 95%]	85,0 [76 – 98]	89,0 [69-127]	86,5 [72-97]	
Mediana [CI 95%]	85,0 [76 – 98]	89,0 [69-127]	-----	0,549
Mediana [CI 95%]	85,0 [76 – 98]	-----	86,5 [72-97]	0,890
Mediana [CI 95%]	-----	89,0 [69-127]	86,5 [72-97]	0,644

Tabla nº10: Mediciones de la frecuencia cardíaca al finalizar pedaleo. Se muestra en la columna izquierda el estadístico de posición que se describe en las siguientes columnas. Primera: mediciones realizadas en la primera sesión, Intermedia: mediciones realizadas al completar el 50% del protocolo, Última: mediciones que obtuvieron los sujetos en la última sesión de entrenamiento.

Sesión	Mediciones luego de 5 minutos de reposo			Valor p Kruskal-Wallis
	Primera	Intermedia	Última	
Promedio [SD]	74,5 [7,7]	84,2 [10,6]	85,4 [8,7]	
Mediana [CI 95%]	72,0 [66-88]	72,0 [74-102]	84,0 [73-100]	
Mediana [CI 95%]	72,0 [66-88]	72,0 [74-102]	-----	0,098
Mediana [CI 95%]	72,0 [66-88]	-----	84,0 [73-100]	0,049 *
Mediana [CI 95%]	-----	72,0 [74-102]	84,0 [73-100]	0,754

Tabla nº11: Mediciones de la frecuencia cardíaca realizadas posterior a 5 minutos de reposo una vez finalizado el pedaleo de la sesión. Se muestra en la columna izquierda el estadístico de posición que se describe en las siguientes columnas. Primera: mediciones realizadas en la primera sesión, Intermedia: mediciones que mostraron los sujetos al completar el 50% del protocolo, Última: mediciones que obtuvieron los sujetos en la última sesión de entrenamiento. * $p < 0.05$.

Anexo nº11

Tablas de resultados obtenidos en la medición de presión arterial sistólica

	Mediciones basales			Valor p Kruskal-Wallis
Sesión	Primera	Intermedia	Última	
Promedio [SD]	111,6 [8,7]	108,6 [14,9]	116,9 [13,2]	
Mediana [CI 95%]	113,5 [101-124]	115,0 [81-123]	121,5 [97-134]	
Mediana [CI 95%]	113,5 [101-124]	115,0 [81-123]	-----	0,876
Mediana [CI 95%]	113,5 [101-124]	-----	121,5 [97-134]	0,424
Mediana [CI 95%]	-----	115,0 [81-123]	121,5 [97-134]	0,340

Tabla nº12: Mediciones de la presión arterial sistólica obtenidas al inicio de cada sesión de entrenamiento. Se muestra en la columna izquierda el estadístico de posición que describe en las siguientes columnas. Primera: mediciones realizadas en la primera sesión, Intermedia: mediciones que mostraron los sujetos al completar el 50% del protocolo, Última: mediciones que obtuvieron los sujetos en la última sesión de entrenamiento.

	Mediciones al finalizar el pedaleo			Valor p Kruskal-Wallis
Sesión	Primera	Intermedia	Última	
Promedio [SD]	107,6 [15,0]	106,5 [12,4]	112,8 [10,5]	
Mediana [CI 95%]	108,0 [88-136]	108,5 [90-123]	111,5 [98-130]	
Mediana [CI 95%]	108,0 [88-136]	108,5 [90-123]	-----	0,965
Mediana [CI 95%]	108,0 [88-136]	-----	111,5 [98-130]	0,340
Mediana [CI 95%]	-----	108,5 [90-123]	111,5 [98-130]	0,362

Tabla nº13: Mediciones de la presión arterial sistólica al finalizar pedaleo. Se muestra en la columna izquierda el estadístico de posición que se describe en las siguientes columnas. Primera: mediciones realizadas en la primera sesión, Intermedia: mediciones que mostraron los sujetos al completar el 50% del protocolo, Última: mediciones que obtuvieron los sujetos en la última sesión de entrenamiento.

	Mediciones luego de 5 minutos de reposo			Valor p Kruskal-Wallis
Sesión	Primera	Intermedia	Última	
Promedio [SD]	106,3 [12,0]	113,9 [15,1]	111,1 [11,3]	
Mediana [CI 95%]	108,0 [89-124]	113,0 [89-139]	109,0 [98-133]	
Mediana [CI 95%]	108,0 [89-124]	113,0 [89-139]	-----	0,304
Mediana [CI 95%]	108,0 [89-124]	-----	109,0 [98-133]	0,589
Mediana [CI 95%]	-----	113,0 [89-139]	109,0 [98-133]	0,626

Tabla nº14: Presión arterial sistólica obtenida posterior a 5 minutos de reposo una vez finalizado el pedaleo de la sesión. Se muestra en la columna izquierda el estadístico de posición que se describe en las siguientes columnas. Primera: mediciones realizadas en la primera sesión, Intermedia: mediciones que mostraron los sujetos al completar el 50% del protocolo, Última: mediciones que obtuvieron los sujetos en la última sesión de entrenamiento.

Anexo nº12

Tablas con resultados obtenidos en la medición de presión arterial diastólica.

	Mediciones basales			Valor p Kruskal-Wallis
Sesión	Primera	Intermedia	Última	
Promedio [SD]	69,3 [10,5]	67,2 [8,1]	72,5 [9,8]	
Mediana [CI 95%]	67,5 [58-86]	69,5 [53-76]	71,5 [61-88]	
Mediana [CI 95%]	67,5 [58-86]	69,5 [53-76]	-----	0,653
Mediana [CI 95%]	67,5 [58-86]	-----	71,5 [61-88]	0,666
Mediana [CI 95%]	-----	69,5 [53-76]	71,5 [61-88]	0,379

Tabla nº15: Mediciones de la presión arterial diastólica obtenidas al inicio de cada sesión de entrenamiento. Se muestra en la columna izquierda el estadístico de posición que se describe en las siguientes columnas. Primera: mediciones realizadas en la primera sesión, Intermedia: mediciones que mostraron los sujetos al completar el 50% del protocolo, Última: mediciones que obtuvieron los sujetos en la última sesión de entrenamiento.

	Mediciones realizadas al finalizar el pedaleo			Valor p Kruskal-Wallis
Sesión	Primera	Intermedia	Última	
Promedio [SD]	69,3 [6,5]	68,1 [7,2]	72,8 [8,5]	
Mediana [CI 95%]	71,0 [60-79]	70,5 [53-75]	74,0 [56-85]	
Mediana [CI 95%]	71,0 [60-79]	70,5 [53-75]	-----	0,817
Mediana [CI 95%]	71,0 [60-79]	-----	74,0 [56-85]	0,324
Mediana [CI 95%]	-----	70,5 [53-75]	74,0 [56-85]	0,223

Tabla nº16: Mediciones de la presión arterial diastólica al finalizar pedaleo. Se muestra en la columna izquierda el estadístico de posición que se describe en las siguientes columnas. Primera: mediciones realizadas en la primera sesión, Intermedia: mediciones que mostraron los sujetos al completar el 50% del protocolo, Última: mediciones que obtuvieron los sujetos en la última sesión de entrenamiento.

	Mediciones realizadas luego de 5 minutos de reposo			Valor p Kruskal-Wallis
Sesión	Primera	Intermedia	Última	
Promedio [SD]	65,1 [12,4]	77,7 [5,8]	76,0 [9,2]	
Mediana [CI 95%]	70,0 [47-76]	76,0 [72-88]	75,0 [62-90]	
Mediana [CI 95%]	70,0 [47-76]	76,0 [72-88]	-----	0,032*
Mediana [CI 95%]	70,0 [47-76]	-----	75,0 [62-90]	0,120
Mediana [CI 95%]	-----	76,0 [72-88]	75,0 [62-90]	0,557

Tabla nº14: Presión arterial diastólica obtenida posterior a 5 minutos de reposo una vez finalizado el pedaleo de la sesión. Se muestra en la columna izquierda el estadístico de posición que se describe en las siguientes columnas. Primera: mediciones realizadas en la primera sesión, Intermedia: mediciones que mostraron los sujetos al completar el 50% del protocolo, Última: mediciones que obtuvieron los sujetos en la última sesión de entrenamiento. * p<0.05