

**UNIVERSIDAD NACIONAL
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
MAESTRÍA EN SALUD INTEGRAL Y MOVIMIENTO HUMANO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS DEL MOVIMIENTO HUMANO Y CALIDAD DE VIDA**

**EFECTOS DE LOS PROGRAMAS DE REHABILITACIÓN
FÍSICA SOBRE LA CAPACIDAD AERÓBICA Y LA
CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN
PULMONAR EVALUADOS A TRAVÉS DE PRUEBAS DE
EJERCICIO CARDIOPULMONAR (CEPT): ESTUDIO
META-ANALÍTICO**

José Alí Bolaños Mora

**Tesis sometida a la consideración del Tribunal Examinador de Tesis de Posgrado en
Salud Integral y Movimiento Humano con mención en Salud, para optar al grado de
Magister Scientiae**

**Campus Presbítero Benjamín Núñez, Lagunilla, Heredia
2024**

**EFFECTOS DE LOS PROGRAMAS DE REHABILITACIÓN
FÍSICA SOBRE LA CAPACIDAD AERÓBICA Y LA
CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN
PULMONAR EVALUADOS A TRAVÉS DE PRUEBAS DE
EJERCICIO CARDIOPULMONAR (CEPT):
ESTUDIO META-ANALÍTICO**

JOSÉ ALÍ BOLAÑOS MORA

Tesis sometida a la consideración del Tribunal Examinador de Tesis de Posgrado en Salud Integral y Movimiento Humano, para optar al grado de Magister Scientiae. Cumple con los requisitos establecidos por el Sistema de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional.

MIEMBROS DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

[Dr. Randall Gutiérrez Vargas/Dra. Damaris Castro García/Dr. Jorge Herrera Murillo/Dr. José Vega Baudrit/Dr. Greivin Rodríguez Calderón/Dra. Rocío Castillo Cedeño/Dr. Daniel Rojas Valverde]

Representante del Consejo Central de Posgrado

Ed.D. Irina Anchía Umaña
Coordinadora de la Maestría en Salud Integral y Movimiento Humano

Ed.D. Gerardo Araya Vargas
Tutor de tesis

M.Sc. Luis Blanco Romero
Miembro del Comité Asesor

M.Sc. Enmanuel Jiménez Castro
Miembro del Comité Asesor

José Alí Bolaños Mora
Sustentante

Tesis sometida a la consideración del Tribunal Examinador de Tesis de Posgrado en Salud Integral y Movimiento Humano con énfasis en Salud, para optar al grado de Magister Scientiae. Cumple con los requisitos establecidos por el Sistema de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional. Heredia, Costa Rica.

Resumen

La hipertensión pulmonar (HTP), es una de las mayores complicaciones derivadas de diversas patologías. Esta se caracteriza por un aumento progresivo en la resistencia vascular pulmonar y con un incremento de la presión en arterias pulmonares. Al tratarse de una condición crónica y progresiva con mal pronóstico clínico y de difícil manejo, que además, cuenta con escasa información sobre el adecuado manejo en el tratamiento integral de las personas que lo padecen, principalmente en el campo del entrenamiento físico, nace el propósito de la siguiente investigación, el cual es analizar los efectos de los programas de rehabilitación física sobre la capacidad aeróbica y su impacto en la calidad de vida, a través de la técnica de metaanálisis. **Metodología:** se realizó búsquedas en el Registro Especializado de Ensayos del Grupo Cochrane de Vías Respiratorias (Cochrane Airways Specialised Register of Trials), sin límite de fecha de publicación, también búsquedas regulares en CINAHL, AMED, Embase, PubMed, MEDLINE, PsycINFO y registros de ensayos clínicos y en la base de datos PEDro. La consulta de artículos reveló un total de 32802 estudios, posterior a esto se realizaron los filtros correspondientes, quedando finalmente 11 artículos a los cuales se les extrajo las medias y desviaciones estándar (DE) del resultado de la HTP para calcular los tamaños de efecto de cada estudio (TE_i) y el efecto promedio ponderado (TE), aplicando el modelo de efectos aleatorios con tamaños de efecto intra grupo, con el paquete estadístico Jamovi versión 1.6.15.0. y su módulo “Major”, además se realizaron las pruebas de heterogeneidad y análisis de seguimiento de posibles variables moderadoras (tiempo de intervención). **Resultados:** los metaanálisis realizados evidencian que existe una mejoría en las variables de la capacidad aeróbica, salvo en V_e/VCO_2 . El pulso de O_2 pico (modelo ajustado por sesgo $TE=0.2$; 95% IC: 0.04, 0.37) mejoró 7.93%. El VO_2 pico también mejoró ($TE=0.62$; 95% IC: 0.43, 0.82) con ganancia percentil de 23.24%. Work Watts mejoró ($TE=0.70$; 95% IC: 0.55, 0.85) con ganancia percentil de 25.8%. VO_{2max} (%) previsto mejoró ($TE=1.11$; 95% IC: 0.07, 2.16) 36.65% de ganancia percentil. 6MWD también mejoró ($TE=0.67$; 95% IC: 0.44, 0.89) 24.86% de ganancia percentil. En relación a las variables de calidad de vida hubo efectos de mejora atribuibles al ejercicio. En la variable de vitalidad, se obtuvo ($TE=0.47$; 95% IC: 0.01, 0.92) 18.08% de ganancia percentil. En salud mental, se mejoró ($TE=0.22$; 95% IC: 0.01, 0.44) 8.71% de ganancia percentil. Función social también mejoró ($TE=0.26$; 95% IC: 0.06, 0.46) 10.26% de ganancia percentil. Hubo problemas de calidad metodológica en los estudios, principalmente la falta de grupos de control. Se consiguió explicar o controlar el sesgo y heterogeneidad detectados. Se identificó efecto moderador significativo de los días por semana de entrenamiento sobre el VO_2 pico y la 6MWD, los años de edad tuvo efecto sobre el VO_2 pico y la duración de la sesión sobre la 6MWD. **Conclusiones:** la prescripción del ejercicio en esta población beneficia su capacidad aeróbica y percepción de calidad de vida. Pero es necesario más estudios con diseño aleatorizado y controlado a futuro. El ejercicio y su seguimiento en esta población, deben realizarse bajo supervisión de profesionales especializados en esta área, bajo la cobertura de un programa de rehabilitación cardíaco y/o pulmonar y con el apoyo tecnológico necesario para mantener la seguridad de los pacientes.

Abstract

Pulmonary hypertension (PHT) is one of the major complications derived from various pathologies. This is characterized by a progressive increase in pulmonary vascular resistance and an increase in pressure in the pulmonary arteries. As it is a chronic and progressive condition with a poor clinical prognosis and difficult to manage, which also has little information on adequate management in the comprehensive treatment of people who suffer from it, mainly in the field of physical training, the purpose was born. of the following research, which is to analyze the effects of physical rehabilitation programs on aerobic capacity and its impact on quality of life, through the meta-analysis technique.

Methodology: We searched the Cochrane Airways Specialized Register of Trials, with no publication date limit, as well as regular searches of CINAHL, AMED, Embase, PubMed, MEDLINE, PsycINFO and trials registries. clinics and in the PEDro database. The consultation of articles revealed a total of 32,802 studies. After this, the corresponding filters were carried out, finally leaving 11 articles from which the means and standard deviations (SD) of the HTP result were extracted to calculate the effect sizes of each study (ESi) and the weighted average effect (TE), applying the random effects model with intra-group effect sizes, with the Jamovi statistical package version 1.6.15.0. and its “Major” module, heterogeneity tests and follow-up analysis of possible moderating variables (intervention time) were also carried out. **Results:** The meta-analyses carried out show that there is an improvement in the aerobic capacity variables, except in V_e/VCO_2 . Peak O₂ pulse (bias-adjusted model ES=0.2; 95% CI: 0.04, 0.37) improved 7.93%. Peak VO₂ also improved (ES=0.62; 95% CI: 0.43, 0.82) with a percentile gain of 23.24%. Work Watts improved (ES=0.70; 95% CI: 0.55, 0.85) with percentile gain of 25.8%. Predicted VO₂max (%) improved (ES=1.11; 95% CI: 0.07, 2.16) 36.65% percentile gain. 6MWD also improved (ES=0.67; 95% CI: 0.44, 0.89) 24.86% percentile gain. In relation to the quality of life variables, there were improvement effects attributable to exercise. In the vitality variable, 18.08% percentile gain was obtained (ES=0.47; 95% CI: 0.01, 0.92). In mental health, 8.71% percentile gain was improved (ES=0.22; 95% CI: 0.01, 0.44). Social function also improved (ES=0.26; 95% CI: 0.06, 0.46) 10.26% percentile gain. There were methodological quality problems in the studies, mainly the lack of control groups. It was possible to explain or control the bias and heterogeneity detected. A significant moderating effect of days per week of training on peak VO₂ and 6MWD was identified, years of age had an effect on peak VO₂ and session duration on 6MWD. **Conclusions:** The prescription of exercise in this population benefits their aerobic capacity and perception of quality of life. But more studies with a randomized and controlled design are necessary in the future. Exercise and its monitoring in this population must be carried out under the supervision of professionals specialized in this area, under the coverage of a cardiac and/or pulmonary rehabilitation program and with the necessary technological support to maintain patient safety.

Agradecimiento

El principal agradecimiento es para Dios, quien ha sido mi guía y mi fortaleza. Por darme su bendición y su protección durante todos los días de mi vida. También quiero agradecerle por todas aquellas personas que puso en mi camino para apoyarme, ayudarme y aconsejarme ya han sido piezas vitales para lograr concluir la presente tesis.

A mi tutor y asesores por el compromiso y profesionalismo mostrado durante todo el proceso de elaboración de este trabajo y por ser pilares en mi formación profesional, siempre los recordaré con mucho cariño.

A la Universidad Nacional de Costa Rica por haberme dado las herramientas y la oportunidad de seguir creciendo como profesional.

Dedicatoria

La presente tesis está dedicada a mi familia, especialmente a mi madre y que ha sido el pilar fundamental y apoyo en mi formación académica, ofreciéndome siempre con amor los más altos valores y principios que me han formado como persona y profesional.

A mi hijo que ha sido mi mayor motivación para seguir adelante en los estudios y poder ser un ejemplo de perseverancia para él.

Índice

Capítulo I. INTRODUCCIÓN.	1
1. Planteamiento y delimitación del problema.	1
2. Justificación.	1
3. Objetivos.	15
3.1. Objetivo general.	15
3.2. Objetivos específicos.	15
4. Palabras claves.	16
Capítulo II. MARCO CONCEPTUAL.	18
1. Hipertensión Pulmonar	18
1.1 Clasificación de la HTP	19
1.2 Etiología y epidemiología de la HTP	20
1.3 Diagnóstico de la HTP	21
1.4 Signos y síntomas de la HTP	29
1.5 Complicaciones de la HTP	34
1.6 Pronóstico de la HTP	48
1.7 Tratamiento de la HTP	50
2. Rehabilitación en pacientes con HTP	58
2.1 Pruebas de ejercicio cardiopulmonar (CEPT) y Rehabilitación pulmonar	58
3. Diseño del programa de Rehabilitación en pacientes con HTP	62
4. Capacidad aeróbica	64
5. Calidad de vida	65
5.1 Apoyo Social	67
Capítulo III. METODOLOGÍA.	69
1. Tipo de estudio.	69
2. Fuentes de información.	70
3. Procedimiento.	70
4. Preguntas generadoras guías en el proceso generador de estudios.	71
5. Estrategia de búsqueda y selección de artículos.	71

6. Criterios de selección.	73
7. Análisis estadístico.	84
Capítulo IV. RESULTADOS.	88
Capítulo V. DISCUSIÓN.	129
Capítulo VI. CONCLUSIONES.	135
Capítulo VII. RECOMENDACIONES.	138
REFERENCIAS.	140

Lista de tablas

Tabla 1. Signos radiográficos de Hipertensión Pulmonar y Alteraciones Concomitantes.	23
Tabla 2. Alteraciones en electrocardiografía en HTP.	24
Tabla 3. Valores electrocardiográficos como pesquisa para diagnóstico de HTP.	25
Tabla 4. Signos ecocardiográficos adicionales indicativos de hipertensión pulmonar.	26
Tabla 5. Medidas hemodinámicas obtenidas en el cateterismo cardiaco derecho.	27
Tabla 6. Signos y síntomas clínicos generales de la HTP.	30
Tabla 7. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud del estado funcional de los pacientes con HTP.	33
Tabla 8. Definición de la Hipertensión Pulmonar basada en parámetros hemodinámicos.	47
Tabla 9. Variables empleadas para calcular el riesgo según el modelo simplificado en cuatro niveles.	49
Tabla 10. Criterios utilizados para evaluar la calidad de los estudios según la escala TESTEX.	73
Tabla 11. Revisión sistemática de estudios sobre efecto de los programas de entrenamiento sobre la capacidad aeróbica y calidad de vida en pacientes con hipertensión pulmonar evaluados a través de pruebas CPET	90
Tabla 12. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos en el metaanálisis según la escala de TESTEX.	101
Tabla 13. Resumen de metaanálisis intragrupos (post – pre). Datos de grupos que realizaron rehabilitación con ejercicio físico.	104
Tabla 14. Resumen de metaanálisis intragrupos (post – pre). Datos de grupo control.	104

Tabla 15. Resumen de metaregresión. Características moderadoras del efecto del ejercicio en pacientes con hipertensión pulmonar. 120

Tabla 16. Resumen de características posiblemente moderadoras identificadas en los estudios. Metaanálisis del efecto del ejercicio en pacientes con hipertensión pulmonar. 123

Lista de figuras

Figura 1. Algoritmo diagnostico para pacientes con disnea y sospecha de hipertensión pulmonar.	29
Figura 2. Resultados con buscador Medline.	75
Figura 3. Resultados de búsqueda en base de datos PUBMED.	75
Figura 4. Resultados de base de datos de COCHRANE LIBRARY.	76
Figura 5. Resultados de base de datos de GOOGLE ACADEMICO.	76
Figura 6. Resultados de base de datos PsycINFO.	77
Figura 7. Resultado de base de datos de CINAHL.	77
Figura 8. Resultados de la base de datos de AMED.	78
Figura 9. Resultados de búsqueda en base de datos de EMBASE.	78
Figura 10. Flujograma del proceso de selección de artículos.	83
Figura 11. Gráfico de bosque de grupos de ejercicio. Metaanálisis de efecto de rehabilitación física en el pulso de O ₂ pico. Pacientes con hipertensión pulmonar.	105
Figura 12 Gráfico de bosque de grupos control. Metaanálisis de efecto de rehabilitación física en el pulso de O ₂ pico. Pacientes con hipertensión pulmonar.	107
Figura 13. Gráfico de embudo de significancia. Metaanálisis de efecto de rehabilitación física en el pulso de O ₂ pico. Pacientes con hipertensión pulmonar.	107
Figura 14. Gráfico de bosque de grupos de ejercicio. Metaanálisis de efecto de rehabilitación física en el Ve/VCO ₂ pico. Pacientes con hipertensión pulmonar	108
Figura 15. Gráfico de bosque de grupos control. Metaanálisis de efecto de rehabilitación física en el Ve/VCO ₂ pico. Pacientes con hipertensión pulmonar.	109
Figura 16. Gráfico de bosque de grupos de ejercicio. Metaanálisis de efecto de rehabilitación física en el VO ₂ pico. Pacientes con hipertensión pulmonar.	110

Figura 17. Gráfico de bosque de grupos control. Metaanálisis de efecto de rehabilitación física en el VO ₂ pico. Pacientes con hipertensión pulmonar.	110
Figura 18. Gráfico de bosque de grupos de ejercicio. Metaanálisis de efecto de rehabilitación física en Work Watts. Pacientes con hipertensión pulmonar.	111
Figura 19. Gráfico de bosque de grupos control. Metaanálisis de efecto de rehabilitación física en Work Watts. Pacientes con hipertensión pulmonar.	112
Figura 20. Gráfico de bosque de grupos de ejercicio. Metaanálisis de efecto de rehabilitación física en VO ₂ máx (%) previsto (%). Pacientes con hipertensión pulmonar.	112
Figura 21. Gráfico de bosque de grupos control. Metaanálisis de efecto de rehabilitación física en VO ₂ máx (%) previsto (%). Pacientes con hipertensión pulmonar.	113
Figura 22. Gráfico de bosque de grupos de ejercicio. Metaanálisis de efecto de rehabilitación física en 6MWD. Pacientes con hipertensión pulmonar.	114
Figura 23. Gráfico de bosque de grupos control. Metaanálisis de efecto de rehabilitación física en 6MWD. Pacientes con hipertensión pulmonar.	114
Figura 24. Gráfico de bosque de grupos de ejercicio. Metaanálisis de efecto de rehabilitación física en vitalidad. Pacientes con hipertensión pulmonar.	115
Figura 25. Gráfico de bosque de grupos de ejercicio. Metaanálisis de efecto de rehabilitación física en salud mental. Pacientes con hipertensión pulmonar.	116
Figura 26. Gráfico de bosque de grupos de ejercicio. Metaanálisis de efecto de rehabilitación física en función social. Pacientes con hipertensión pulmonar.	117
Figura 27. Gráficos de embudo de metaanálisis de variables de capacidad aeróbica.	118
Figura 28. Gráficos de embudo de metaanálisis de variables de calidad de vida.	119

Figura 29. Gráfico de dispersión. Metaregresión. Efecto moderador de los días de ejercicio por semana. Metaanálisis de efecto del ejercicio sobre VO ₂ pico.	121
Figura 30. Gráfico de dispersión. Metaregresión. Efecto moderador de la edad de los pacientes. Metaanálisis de efecto del ejercicio sobre VO ₂ pico.	122
Figura 31. Gráfico de dispersión. Metaregresión. Efecto moderador de la duración (min) de la sesión de ejercicio. Metaanálisis de efecto del ejercicio sobre 6MWD.	122
Figura 32. Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto moderador del tipo de estudio. Metaanálisis de efecto del ejercicio sobre VO ₂ pico.	124
Figura 33. Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto moderador del tipo de ejercicio. Metaanálisis de efecto del ejercicio sobre VO ₂ pico.	125
Figura 34. Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto moderador del tipo de estudio. Metaanálisis de efecto del ejercicio sobre Work Watts.	125
Figura 35. Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto moderador del tipo de ejercicio. Metaanálisis de efecto del ejercicio sobre Work Watts.	126
Figura 36. Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto moderador del tipo de estudio. Metaanálisis de efecto del ejercicio sobre 6MWD.	126
Figura 37. Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto moderador del tipo de ejercicio. Metaanálisis de efecto del ejercicio sobre 6MWD.	127
Figura 38. Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto moderador del tipo de estudio. Metaanálisis de efecto del ejercicio sobre vitalidad.	127
Figura 39. Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto moderador del tipo de ejercicio. Metaanálisis de efecto del ejercicio sobre vitalidad.	128

Lista de abreviaturas

- ACSM:** American College of Sport Medicine
- AD:** aurícula derecha
- ALAT:** Asociación Latinoamericana de Tórax
- ATP:** adenosín trifosfato
- CO₂:** dióxido de carbono
- CCD:** cateterismo cardiaco derecho
- CDV:** calidad de vida
- CEPT:** pruebas de ejercicio cardio pulmonares
- CF OMS:** clase funcional según la Organización Mundial de la Salud
- DLCO:** capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono
- EKG:** electrocardiograma
- EPID:** enfermedad pulmonar intersticial difusa
- EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- ESC/ERS:** Guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension
- EVP:** enfermedad vascular pulmonar
- FEV₁/FVC:** cociente volumen espiratorio forzado en el primer segundo/ capacidad vital forzada
- Fibras FT:** fibras fast twich
- Fibras ST:** fibras slow twich
- FIO₂:** fracción inspirada de oxígeno
- FVC:** capacidad vital forzada.
- GC:** gasto cardiaco
- GC:** grupo control
- GE:** grupo experimental (ejercicio)
- HTP:** hipertensión arterial pulmonar
- IC:** intervalo de confianza
- ICC:** insuficiencia cardiaca congestiva
- IVD:** insuficiencia ventricular derecha
- NIH:** Instituto Nacional de Salud
- NYHA/WHO:** New York Heart Association Functional Classification

NYHA: New York Heart Association

OMS: Organización Mundial de la Salud

PaO₂: presión arterial de oxígeno

PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono

PAD: presión de la aurícula derecha

PAPd: presión arterial pulmonar diastólica

PAPm: presión arterial pulmonar media

PAPs: presión arterial pulmonar diastólica

PCP: presión capilar pulmonar

PEP: presión de enclavamiento pulmonar

PEPm: presión de enclavamiento pulmonar media

PETCO₂: presión parcial de CO₂ al final de la exhalación

6MWD: caminata de 6 minutos

PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar

RM: repetición máxima

RVP: resistencia vascular pulmonar

SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño

SatO₂: saturación de oxígeno en sangre arterial

SvO₂: saturación de oxígeno en sangre venosa mixta

TAC: tomografía axial computarizada

TE: tamaño de efecto

TEC: tamaño de efecto corregido.

TEG: tamaño de efecto global

TEPA: tromboembolismo pulmonar agudo

VO₂ máx: consumo máximo de oxígeno

VO₂ pico: consumo de oxígeno pico

Var: varianza.

VD: ventrículo derecho

VE/VCO₂: equivalente ventilatorio de dióxido de carbono

VE: volumen minuto

VIH: virus de inmunodeficiencia humana adquirida

Descriptores

Hipertensión pulmonar, ejercicio, rehabilitación, CPET, metaanálisis.

Capítulo I

INTRODUCCIÓN

1. Planteamiento y delimitación del problema

La hipertensión pulmonar (HTP) se caracteriza por presentar múltiples etiologías, y esta puede ser idiopática o bien, asociada a otras condiciones como las enfermedades autoinmunes, o ser de origen trombótico (Weinstein et al., 2013). La presión intravascular restringe el flujo de sangre a través de la circulación pulmonar y el aumento de presión de la arteria pulmonar produce una sobrecarga ventricular derecha, hipertrofia y dilatación ventricular (Fox et al., 2011). Esto incide en la sobrevivencia de estos pacientes, llegándose a estimar una sobrevida entre el 60 y 70% tres años después de realizado el diagnóstico (Weinstein et al., 2013).

La HTP produce manifestaciones clínicas como disnea, mareo, edema de extremidades inferiores, dolor torácico y sensación de muerte inminente lo que limita de sobre manera la realización de actividades de la vida diaria y lleva a deterioro de la calidad de vida e incluso a una eventual muerte (Simoneau et al., 2013).

El ejercicio físico ha demostrado eficacia en personas con otras enfermedades respiratorias y cardiovasculares (Duppen et al., 2013). Sin embargo, la práctica de ejercicio no se ha utilizado como terapia habitual en HTP, debido a la percepción del riesgo de muerte súbita cardíaca y la posibilidad teórica de que el ejercicio pudiese conducir a un empeoramiento de la hemodinámica vascular pulmonar y deterioro de la función cardíaca derecha (Buys et al., 2015). Por esta razón, se debe plantear dentro del protocolo de atención el monitoreo hemodinámico y de intercambio de gases pulmonares a través de las pruebas de ejercicio cardio-respiratorio (CPET) para maximizar el éxito en los futuros programas de rehabilitación para los pacientes con HTP.

Tomando en cuenta lo antes mencionado se debe plantear la siguiente interrogante ¿cuáles son los efectos de distintos programas de rehabilitación física sobre la capacidad aeróbica y la calidad de vida evaluados a través de las pruebas de ejercicio cardiopulmonar en pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar?

2. Justificación

El ser humano, posee dos sistemas de gran complejidad, que trabajan en conjunto para mantener la vida: el sistema cardiovascular y el sistema respiratorio. Ambos se encargan de

la captación, distribución y absorción del oxígeno, el cual, una vez que ha sido inhalado se transporta a los pulmones a través de las vías aéreas de conducción hasta llegar a los alveolos, donde se da el intercambio a la sangre por medio de los capilares pulmonares para desde ahí ser distribuido a todos los órganos y sistemas del organismo. Este proceso también es el responsable de la eliminación de los productos de desecho del metabolismo (dióxido de carbono) a través de la exhalación (Carrión García et al., 2006).

La hipertensión arterial pulmonar (HTP) como entidad, está formada por el conjunto de enfermedades caracterizadas por el aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP) que conduce al fallo ventricular derecho (Simoneau et al., 2004). En todas ellas hay presentes cambios patológicos equivalentes que obstruyen la microcirculación pulmonar (Pietra et al., 2004), lo que sugiere que las enfermedades que cursan con HTP comparten procesos bio patológicos comunes (Humbert et al., 2004).

Se debe tomar en cuenta que es una patología caracterizada por presentar múltiples etiologías, que puede seguir de manera idiopática o bien estar asociada a otras condiciones como las enfermedades autoinmunes, o ser de origen trombótico (Weinstein et al., 2013). Básicamente la presión intravascular restringe el flujo de sangre a través de la circulación pulmonar y el aumento de presión de la arteria pulmonar produce una sobrecarga ventricular derecha, hipertrofia y dilatación ventricular (Fox et al., 2011). Esto incide en la sobrevivencia de estos pacientes, llegándose a estimar una sobrevida entre el 60 y 70% 3 años después de realizado el diagnóstico (Weinstein et al., 2013; Zelt et al., 2022).

La hipertensión arterial pulmonar se define como la presencia de una presión media en la arteria pulmonar (PAPm) > 25 mmHg en reposo o > 30 mmHg durante el ejercicio [*Ligera*: < 30 mmHg, *Moderada*: 30- 45 mmHg y *Severa*: > 45 mmHg] (Fishman et al., 2004). La HTP tiene una patogénesis multifactorial, en la que concurren factores genéticos (que explican la susceptibilidad individual) y factores exógenos desencadenantes (factores de riesgo). A su vez, incluye varios procesos bioquímicos y distintos tipos de células (Gómez Sánchez et al., 1991). El aumento de las RVP está relacionado con distintos mecanismos, tales como la vasoconstricción, el remodelado obstructivo de la pared de los vasos pulmonares, la inflamación y la trombosis (Humbert et al., 2004).

Esta patología produce manifestaciones clínicas como disnea, mareo, edema de extremidades inferiores, dolor torácico y sensación de muerte inminente lo que limita sobre manera la

realización de actividades cotidianas y lleva a deterioro de la calidad de vida e incluso a una eventual muerte (Simoneau et al., 2013).

El ejercicio físico ha demostrado eficacia en personas con otras enfermedades respiratorias y cardiovasculares (Duppen et al., 2013). Sin embargo, la práctica de ejercicio no se ha utilizado como terapia habitual en HTP debido a la percepción del riesgo de muerte súbita cardíaca y la posibilidad teórica de que el ejercicio pudiese conducir a un empeoramiento de la hemodinámica vascular pulmonar y deterioro de la función cardíaca derecha (Buys et al., 2015). Sin embargo, recientemente se ha demostrado que al igual que en la mayoría de patologías crónicas, en la hipertensión pulmonar el ejercicio físico supervisado promueve beneficios asociados a la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes (Albanaqi et al., 2021).

Por años el tratamiento de predilección ha sido las intervenciones farmacológicas en HTP las cuales incluyen inhibidores de la fosfodiesterasa, antagonistas del receptor de endotelina y prostaciclina (Rubbin et al., 2013). Las combinaciones de estos agentes se usan para disminuir la resistencia vascular pulmonar, disminuir la presión arterial pulmonar y aumentar la tolerancia al ejercicio y lograr alivio sintomático (Pugh et al., 2013). Aunque estas intervenciones logran mejorías hemodinámicas en la HTP la remodelación de los vasos y, consiguiente progresión de la enfermedad habitualmente continúa disminuyendo la capacidad de ejercicio y la calidad de vida (Sahni et al., 2015).

Por la compleja fisiopatología inicialmente se pensaba que el incremento de la actividad física podía ser perjudicial para estos pacientes y que podía en realidad aumentar las presiones de las arterias pulmonares, acelerar el proceso proliferativo y acarrear consecuencias indeseadas (Sahni et al., 2015). Sin embargo, se ha observado mediante estudios de resonancia magnética un aumento significativo en la velocidad del flujo sanguíneo y de la perfusión pulmonar en los pacientes entrenados (Ley et al., 2013).

Aunque los beneficios del ejercicio en general han sido descritos por diferentes autores, la mayoría concuerda en que aún se requiere más investigación para tratar de determinar la dosis y tipo de entrenamiento óptimo que se pueda asociar a los mayores efectos positivos sobre la salud, y que a largo plazo sea determinante en la mejoría de la esperanza de vida de los pacientes con esta enfermedad (Meao et al., 2021).

El entrenamiento de pacientes con hipertensión pulmonar requiere alta especialización por parte del profesional responsable, primando incluso la seguridad respecto a la eficacia (López Chicharro y Fernández Vaquero, 2022; Zhao et al., 2017). Por esta razón, se debe plantear dentro del protocolo de atención el monitoreo hemodinámico y de intercambio de gases pulmonares a través de las pruebas de ejercicio cardio-respiratorio (CPET) para maximizar el éxito en los futuros programas de rehabilitación para los pacientes con HTP.

Previamente se han publicado revisiones sistemáticas y metaanálisis acerca de los efectos de los programas de rehabilitación física sobre la capacidad aeróbica y calidad de vida en pacientes con hipertensión pulmonar evaluados a través de los CPET, entre los que se pueden mencionar a Albanaqi et al. (2021), An et al. (2021), Yan et al. (2021), Yuan et al. (2015), Zeng et al. (2020) y Zhao et al. (2021).

Estas revisiones metanalíticas presentan una limitante, pues, no detallan acerca de las distintas metodologías de rehabilitación física analizadas en cada una de las investigaciones primarias que sistematizaron, lo que presenta un inconveniente a la hora de conocer cuál es la prescripción óptima de ejercicio físico en relación a la cantidad de sesiones, tipos de ejercicio, duración y frecuencia del mismo, así como los tiempos recomendados para los descansos entre series y repeticiones, las cuales, permitan realizar una referencia directa entre el ejercicio y los límites físicos permitidos, de acuerdo con cada una de las variables fisiológicas analizadas durante cada sesión de entrenamiento para los pacientes de esta población tan vulnerable.

El uso del metaanálisis como herramienta científica, surge ante la gran cantidad de información sobresaliente en la investigación clínica y se convierte en una manera de resumir y replantear los resultados de diferentes estudios acerca de problemas relacionados. También, puede ser aplicado incluso con ensayos con muestras relativamente pequeñas y con ciertas variaciones de métodos y fuentes de las poblaciones estudiadas, esto le permite al investigador involucrar todos los hallazgos encontrados en la misma (Shulman, 2003).

Aplicar esta técnica a la problemática planteada, le facilita al investigador, integrar todos los resultados de un conjunto de estudios, acerca de la eficacia del entrenamiento físico en el paciente con hipertensión pulmonar o en las diferentes patologías que presenta dicha comorbilidad, así como la implementación de programas de ejercicio físico en los cuales se logre una adecuada intervención, que permitan dar respuesta a interrogantes tales como: ¿qué

repercusión tienen los programas de rehabilitación física sobre las distintas variables fisiológicas evaluadas a través de las pruebas de consumo de oxígeno en pacientes con hipertensión pulmonar?, ¿existe mejora en la calidad de vida de los pacientes con hipertensión pulmonar tratados en un programa de rehabilitación física previamente evaluados a través de las pruebas de consumo de oxígeno?, ¿cuáles son las características específicas que debe tener un programa de rehabilitación física para optimizar los resultados en el tratamiento de los pacientes con hipertensión pulmonar?, ¿la evaluación de las diferentes variables fisiológicas previo a iniciar un programa de rehabilitación física a través de las pruebas de consumo de oxígeno, repercute de manera positiva sobre la reducción de los síntomas de los pacientes con hipertensión pulmonar crónica?, ¿son efectivas las pruebas de consumo de oxígeno como método diagnóstico para los programas de entrenamiento físico para mejorar las funciones fisiológicas y de calidad de vida en los pacientes con hipertensión pulmonar?

La hipertensión pulmonar, es un desorden progresivo caracterizado por el incremento de la presión en arterias pulmonares (Buys et al., 2013). Se caracteriza por cambios en la mayoría de las arterias pulmonares distales, lo que provoca un aumento de la resistencia vascular pulmonar, lo que conlleva a un aumento de la presión y una restricción del flujo de sangre a través de la circulación pulmonar (Desai et al., 2008). El aumento de presión de la arteria pulmonar produce una sobrecarga ventricular derecha, con hipertrofia y dilatación ventricular (Galiè et al., 2009; Galiè et al., 2015).

La HTP es una condición compleja y de mal pronóstico (Vanhoof et al., 2014). Se caracteriza por fibrosis progresiva y cambios proliferativos en las arterias pulmonares que conducen al incremento gradual de resistencia vascular pulmonar (RVP), insuficiencia ventricular derecha (IVD) y muerte prematura (Benza et al., 2018).

Su definición convencional requiere de documentar un aumento en la presión arterial pulmonar media (PAPm) > 25 mmHg en reposo, determinada por cateterismo cardiaco derecho (Morales et al., 2014) que diagnostique una presión de enclavamiento pulmonar (PEP) menor a 15 mmHg y un gasto cardiaco normal o reducido (Swiston et al., 2010). El diagnóstico de HTP a través del uso de ecocardiograma, se basa en una presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) > 40 mmHg, y se clasifica de acuerdo con esta en *leve* [de 40 a

54 mmHg], *moderada* [de 55 a 64 mmHg] o *grave* [cuando es > 65 mmHg] (Bolaños et al., 2012).

Al momento de terminar el presente estudio, se estima que cerca de 25 millones de personas a nivel mundial padecen la enfermedad y debido a sus características de causalidad multifactorial de baja incidencia y prevalencia, esta presenta un carácter clínico progresivo y elevada morbimortalidad (Galiè et al., 2015).

La prevalencia estimada de HTP a nivel mundial es de 30-50 casos por millón de población adulta. El conocimiento de la epidemiología de la HTP ha experimentado un notable desarrollo de los resultados de los registros americanos, suizos, franceses entre otros. Reportes iniciales consideran que la enfermedad afecta a pacientes jóvenes con un promedio de edad de 36 años, siendo casi dos veces más frecuente en mujeres que en varones (1.7:1) y con una incidencia de 1 a 2 casos por cada un millón de habitantes cada año afectando a todos los grupos etarios (Echarte Martínez et al., 2022).

Las estimaciones actuales, sugieren una prevalencia del 1% de la población mundial y aumenta hasta un 10% en personas mayores de 65 años (Echarte Martínez et al., 2022). La enfermedad auricular o del ventrículo izquierdo y las enfermedades pulmonares son la causa más frecuente en que se presenta la enfermedad (Echarte Martínez et al., 2022).

En los Estados Unidos, en la década de los años 80, con la creación de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) se describe el primer estudio realizado en esta población, en el cual, se describen por primera vez la evolución a cinco años de 187 pacientes con HTP "primaria" la cual arrojó los siguientes resultados:

- a. El tiempo promedio entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico clínico era de dos años.
- b. Existía una mala evolución clínica en pacientes sin tratamiento, con sobrevida promedio de 2,8 años desde el diagnóstico por cateterismo derecho. A los cinco años solo el 34% había logrado sobrevivir.
- c. En el año de 1997, estudios publicados, establecían una esperanza de vida del 68 al 77%, 40 al 56% y de 22 al 38% a uno, tres y cinco años respectivamente (Sánchez et al, 2021).

En el año 2002, el Registro Nacional Francés (French Network on Pulmonary Arterial Hypertension) describió a 674 pacientes mayores de 18 años con HTP desde hace 3 años, documentada hemodinámicamente con los siguientes resultados:

- a. La supervivencia a 1 año (80%) fue mejor que en la década de los 80; a pesar de que en el tiempo en que se desarrolló la investigación (octubre 2002/octubre 2003), el uso del Sildenafil todavía no estaba autorizado en Francia y el Bosentan estaba reservado para pacientes en la clase funcional III de la New York Heart Association (NYHA).
- b. La prevalencia HTP era de 15 casos por cada millón de habitantes adultos y una incidencia de 2,4 casos por cada millón de habitantes adultos por año.
- c. En el 56.5 % de los pacientes, la HTP se asociaba a otras condiciones patológicas como enfermedades del tejido conectivo (15,3%), cardiopatías congénitas (11,3%), hipertensión portal (10,4), infección por el virus de inmunodeficiencia humana adquirida (VIH) (6,2%), drogas y toxinas especialmente anorexígenos (9,5%).
- d. En el 43,5% de los 674 pacientes del registro francés, la HTP no estaba relacionada a un factor identificable, sino con las formas idiopáticas o familiares.
- e. Los resultados también modificaron el concepto de que la HTP era una enfermedad de mujeres jóvenes en etapa fértil. La edad promedio de los pacientes fue de 50 ± 15 años. El 25% tenía 60 años y un 10% tenía 70 años o más.

Lamentablemente, se siguió demostrando que los pacientes son diagnosticados en un estado avanzado de la enfermedad, dado por la presencia de síntomas en un periodo mayor a los 27 meses, deterioro significativo de la capacidad funcional (75% estaba en capacidad funcional III o IV de la NYHA) y pruebas de resistencia al ejercicio: test de la caminata de seis minutos ($6MWD \leq 329$ metros) y variables hemodinámicas de mal pronóstico: presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 55 mmHg; índice cardiaco $\leq 2,5$ l/min/m (Sánchez et al., 2021).

A través de los años el comportamiento natural de esta enfermedad ha sufrido cambios en su evolución, así pues, para la década de los 80, una vez establecido el diagnóstico, los pacientes proyectaban una supervivencia de 2.8 años, estrechamente relacionada con una sintomatología agudizada de los síntomas y una pobre calidad de vida. Posteriormente en las décadas posteriores y con aparición de la era de los tratamientos específicos y con la realización de los primeros estudios prospectivos se observó una evolución más favorable y una expectativa de vida promedio del 68-77%, del 40-56% y del 22-38% al 1º, 3º y 5º años respectivamente.

En la actualidad, se dispone de datos más alentadores con una sobrevida que alcanza al 95% y 90% en el primer y segundo año, en subgrupos específicos de HTP (Adrián et al., 2021). Actualmente, las CPET son consideradas el método más preciso para evaluar los cambios asociados con la práctica del ejercicio (Bascuñan et al., 2016), esto a pesar de que se utiliza con menos frecuencia, debido a su costo y complejidad, además, son consideradas como la medida *Gold Standard* de la capacidad aeróbica en pacientes con HTP, con la ventaja de que las mediciones se realizan en tiempo real mediante ejercicio incremental y aunque el deterioro funcional de los pacientes con HTP no permite alcanzar el consumo máximo de oxígeno ($VO_{2\text{máx}}$) según la norma, si permite analizar el consumo de oxígeno pico ($VO_{2\text{pico}}$) alcanzado como resultado final y también, permite conocer la capacidad cardiorrespiratoria real, además de poder identificar los umbrales de fatiga, umbral aeróbico y umbral anaeróbico para una prescripción del ejercicio más exacta (Zafirir et al., 2013).

Actualmente, la evidencia científica apoya los beneficios y la seguridad de la práctica de ejercicio en pacientes con HTP. El ejercicio, indudablemente mejora la capacidad funcional, reduciendo la intolerancia al esfuerzo e influye sobre aspectos psicológicos como la depresión y ansiedad. Sin embargo, al tratarse de una población de alto riesgo de eventos adversos graves durante el ejercicio, el entrenamiento debe realizarse bajo supervisión de profesionales expertos en ejercicio, este debe contar con todas las herramientas tecnológicas posibles, para garantizar el éxito de los distintos programas de rehabilitación orientados a esta población.

Las causas de la HTP son tan heterogéneas, que resulta esencial determinar con exactitud el elemento causal, antes de iniciar el tratamiento, incluyendo al ejercicio físico como parte de este. Datos recientes, sugieren que los aumentos ligeros de la tensión de la arteria pulmonar también surgen con el envejecimiento al perder la distensibilidad de las estructuras que intervienen en la circulación sanguínea de los pulmones (Navarro et al., 2001).

Una de las primeras manifestaciones clínicas presentes en la patología, y que a su vez es de las más frecuentes en las enfermedades con afección cardíaca o pulmonar, es la presencia de la ventriculomegalia derecha que es consecuencia de una enfermedad cardíaca o pulmonar primaria (Pereira et al., 2002). La HTP es la causa más común de esta condición producto a la insuficiencia cardíaca avanzada (Fann et al., 2001).

Parte de los cambios fisiopatológicos de esta condición clínica, se dan porque el ventrículo derecho reacciona a una mayor resistencia dentro del circuito de la circulación pulmonar que conlleva a un aumento de la presión sistólica de dicha cavidad. Por otra parte, el aumento de la resistencia de los vasos sanguíneos pulmonares se puede atribuir a la producción excesiva de factores de crecimiento vasculares, obstrucción mecánica de las arterias pulmonares, hipoxia prolongada, u otros estímulos que con el transcurso del tiempo presenta cambios crónicos en la remodelación de los vasos sanguíneos lo que puede desencadenar una serie de eventos desencadenantes de la HTP (Hung et al., 2003).

En muchas ocasiones, las manifestaciones clínicas se derivan de otras patologías primarias que cursan con un aumento prolongado de la tensión arterial pulmonar, como son las neumopatías crónicas, la hipertensión arterial esencial, la cardiopatía isquémica o las valvulopatías cardiacas (Carabello et al., 2010).

Sin embargo, de manera frecuente la HTP no se presenta en la misma proporción del cuadro primario con el que inicia, pero su presencia provoca una reacción vasoconstrictora a nivel pulmonar que actúa como un estímulo para el desarrollo de la arteriopatía pulmonar persistente (Loscalzo et al., 2022). Esta diferenciación es importante, pues, la base del tratamiento de la HTP dependerá en gran medida de la corrección de la causa primaria siempre y cuando sea posible (Palacios et al., 2012).

La influencia de factores como el envejecimiento, la velocidad de desarrollo y evolución de la enfermedad va a estar directamente relacionado con la capacidad del ventrículo derecho para adaptarse a mayor resistencia vascular pulmonar (Pereira et al., 2002). Por ejemplo, si la causa es aguda como en un tromboembolismo pulmonar agudo (TEPA), puede causar HTP por insuficiencia del ventrículo derecho, por otra parte, si se da la exposición persistente a hipoxia como en la enfermedad pulmonar crónica o enfermedad isquémica del miocardio ocasiona disminución de la capacidad de compensación por parte del corazón y al igual que como ocurre en el TEP se producirá el comienzo de la hipertensión arterial pulmonar (Ha et al., 2004).

Una vez que se sospecha la presencia de la patología, es importante realizar una evaluación diagnóstica minuciosa, la cual, permita establecer una adecuada estratificación de la enfermedad y determinar la presencia de posibles causas de esta, también es importante ir descartando todas aquellas posibles causas que pueda entorpecer un diagnóstico certero. El

síntoma más común es la disnea de esfuerzo sin embargo esta se puede presentar por un sin fin de condiciones, las cuales, no necesariamente sugieran la presencia de HTP.

Para establecer un diagnóstico certero, es necesario conocer a detalle los síntomas de la enfermedad y no menospreciar incluso los más comunes de la enfermedad, pues, el éxito del tratamiento dependerá mucho de la velocidad con que este se inicie (Jaimieson et al., 2009). Como se mencionó anteriormente, la disnea es el síntoma que sugiere la posible disfunción de algún órgano principalmente a nivel cardiopulmonar, sin embargo, de manera frecuente se suele acompañar por otros síntomas como la fatiga, la angina de pecho, síncope, estado sincopal y edema periférico. El comienzo de insuficiencia clínica del ventrículo derecho acompañado por edema periférico conlleva a un mal pronóstico (Bonow et al., 2012).

Una vez establecida la sospecha inicial, es importante acompañarla de una adecuada evaluación física completa, que encamine al clínico a establecer un diagnóstico certero y oportuno. La mayoría de personas diagnosticadas con la enfermedad, presentan condiciones particulares como intensificación del componente del segundo ruido cardiaco y un cuarto ruido en el hemicardio derecho, también se advierte en forma típica un incremento de la presión venosa yugular, lentificación del pulso carotideo y un impulso palpable del ventrículo derecho (Loscalzo et al., 2022).

En casos más avanzados de la enfermedad, los pacientes suelen presentar cianosis distal y periférica acompañada por edema, hipocratismo digital (acropatías) este, suele ser un signo clínico de la persona que padece de una cardiopatía congénita o neumopatías hipoxémica ocultas (Novaro et al., 2011).

Determinar la causa con la antelación posible, es importante para establecer el tratamiento específico para la condición determinada, también permite la oportunidad de establecer un plan correctivo de posibles factores de riesgo, los cuales, puedan acelerar el progreso de la enfermedad. La HTP se trata de una entidad de múltiples causas según Loscalzo et al. (2022) establece las siguientes:

- a) **Hipertensión pulmonar primaria:** se trata del cuadro menos común, y su incidencia calculada es de dos casos por millón de habitantes. Se advierte un predominio neto de afectación en mujeres, y su aparición en casi todos los pacientes se sitúa entre la cuarta y quinta década de vida, sin embargo, el margen en cuanto a los límites de edad va desde la lactancia hasta la sexta década (Novaro et al., 2011). Algunas

consideraciones genéticas importantes comprenden del 12% al 20% de esta entidad y se caracteriza por un mecanismo autosómico dominante de comienzo de edad variable y penetración incompleta (Novaro et al., 2011). La New York Heart Association (NYAH), la establece en la clase funcional IV la cual establece una media de supervivencia de seis meses debido a la debilidad del ventrículo derecho, que se manifiesta por hipoxemia progresiva, taquicardia, hipotensión y edema.

- b) **Hipertensión venosa pulmonar:** este tipo de hipertensión pulmonar se presenta a causa de una mayor resistencia a la corriente pulmonar. Suele vincularse con la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo; con enfermedades que afectan el pericardio o las válvulas mitral o aórtica. Su característica principal es que existe un remodelado de las venas y vénulas pulmonares y se transforma en un tipo de arteriola en la lámina elástica externa, hipertrofia de la capa media y fibrosis focal y excéntrica de la íntima, lo que causa lesiones como congestión capilar debido a la microcirculación, edema alveolar focal, y la dilatación de los vasos linfáticos intersticiales (Loscalzo et al., 2022).
- c) **Hipertensión pulmonar que se acompaña de neumopatía e hipoxemia:** el mecanismo de la vasoconstricción hipóxica comprende la inhibición de la corriente de potasio y la despolarización del músculo liso de los vasos pulmonares a causa de un cambio del estado de redox de los grupos sulfhidrilo de la membrana. La hipoxemia sostenida origina la muscularización de las arteriolas, con efectos mínimos en la capa íntima que incluso pueden llegar a ser reversibles, sin embargo, si la hipoxia es crónica, es una causa confirmada de HTP con una media superior a los 40 mmHg. Los pacientes con hipoxia crónica que presentan un incremento notable en la tensión pulmonar deben ser valorados en busca de causas de HTP como lo son, el enfisema pulmonar, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), síndrome de la apnea obstructiva del sueño (SAOS), y el síndrome de hipoventilación alveolar (Loscalzo et al., 2022).
- d) **Hipertensión pulmonar por enfermedad trombotica:** diversos factores genéticos y extrínsecos contribuyen a la posibilidad de que ocurra tromboembolia venosa. Los predisponentes adquiridos son la obesidad, tabaquismo, anticonceptivos orales, remplazo hormonal, embarazo, cáncer, intervenciones quirúrgicas, viajes aéreos

prolongados. Una vez que el trombo es desalojado de su lugar de formación, trombolizan hasta las arterias pulmonares a través de la circulación sistémica causando los siguientes efectos: 1. aumento de la resistencia vascular pulmonar, debido a la obstrucción vascular o a los agentes neurohumorales, incluida la serotonina; esto provoca una alteración del intercambio gaseoso debido al aumento del espaciado muerto alveolar por obstrucción acompañada de un progresivo aumento de las resistencias de las vías aéreas. 2. Pérdida de la distensibilidad pulmonar. 3. Edema y congestión en los pulmones que conlleva a la hiperventilación más hipoxemia o hipoxia (Aklog et al., 2009).

- e) **Enfermedades que conllevan hipertensión pulmonar:** todas las enfermedades que se describen a continuación en esta categoría suelen acompañarse de HTP debido a que, frecuentemente, estas patologías presentan en algún grado enfermedad pulmonar intersticial difusa y llevan largos periodos de hipoxia. Estas patologías son: enfermedad vascular de tejido conectivo, cortos circuitos congénitos de la circulación sistémica o pulmonar, hipertensión portal, infección por VIH, anorexígenos, enfermedad veno oclusiva pulmonar, hemangiomatosis capilar pulmonar (Michelakis et al., 2012).
- f) **Otros factores que afectan de manera directa los vasos pulmonares:** existen dos entidades que producen de manera directa un aumento en la tensión de las arterias pulmonares. La Sarcoidosis, la produce a causa de un ataque fibroquístico intenso y duradero de los pulmones. Además, suele coexistir afección cardiovascular directa. En consecuencia, los pacientes presentan disnea de esfuerzo severo y un incremento rápido y progresivo de la HTP. Por su parte la Esquistosomiasis, si bien es una enfermedad rara la HTP aparece casi siempre en el marco de la enfermedad hepatoesplénica y de hipertensión porta. Su etiología tiene lugar con los huevos del esquistosoma que forma émbolos enviados desde el hígado a los pulmones, donde originan una respuesta vascular inflamatoria y alteraciones crónicas (Humbert et al., 2002).

Todas las patologías mencionadas anteriormente, evidencian que el principal problema al cual se enfrentan los pacientes con HTP, es el hecho de que se trata de una enfermedad con un inicio silencioso pero progresivo, la cual, poco a poco va deteriorando la capacidad de

mantener la funcionalidad, producto de la disnea y la fatiga, las cuales se presentan cuando la afectación a nivel de la arteria pulmonar ya es importante y termina impactando de manera negativa las funciones psicológicas y musculo esquelético, afectando directamente su calidad de vida (Rabinovich et al., 2004).

En estadios más avanzadas de la enfermedad, la disnea conlleva al sedentarismo el cual aumenta el problema, pues, inicia una consumación generalizada con reducción de peso notable, disminución importante de la masa muscular y pérdida difusa del tejido adiposo subcutáneo, esto, sumado a una deficiente ingesta de alimentos y aumento en los niveles de citocinas inflamatorias provocan una notable pérdida de fuerza, elasticidad y equilibrio (Celli et al., 1995).

Las manifestaciones clínicas por aumento de la presión venosa yugular, un refuerzo del ventrículo izquierdo, presentan la presencia de un tercer ruido cardiaco, congestión del hígado, ascitis y edema periférico que obliga la necesidad de utilizar oxígeno suplementario para mantener los niveles de presión arterial de oxígeno (PaO_2) en la sangre, restringe aún más la posibilidad de establecer un programa de rehabilitación física en estos pacientes (Montes de Oca et al., 2005).

Por otra parte, se ha demostrado que los pacientes con HTP, incluso en estadios tempranos de la enfermedad, presentan una disminución de la capacidad oxidativa del músculo esquelético periférico, siendo esperable la aparición de un incremento precoz de la producción de ácido láctico durante el ejercicio condicionando un umbral láctico temprano. Este fenómeno no se explica por la actividad de los músculos respiratorios sino por la de los músculos de las extremidades superiores e inferiores (Rabinovich et al., 2005).

También se ha descrito que, producto del aumento rápido en los niveles de lactato en sangre, los pacientes desarrollan durante el ejercicio una acelerada acidosis respiratoria o mixta si coexiste otro componente adicional, lo cual, genera un aumento de la demanda ventilatoria y conlleva a la utilización de un patrón respiratorio basado en un aumento de la frecuencia respiratoria (hiperventilación), muy frecuentemente acompañada de hipoxemia, fatiga y sensación de muerte inminente, lo que explica la menor capacidad de estos pacientes para tolerar el ejercicio físico (Rabinovich et al., 2005).

Antes de iniciar un programa de ejercicio físico, se requiere que el paciente con hipertensión pulmonar esté estable desde el punto de vista clínico y reciba tratamiento farmacológico

óptimo, y por ninguna razón debe iniciarse ejercicio físico en pacientes con signos clínicos de falla cardíaca derecha, hospitalizaciones recientes por deterioro de la clase funcional, historia reciente de dolor torácico, palpitaciones, mareo o síncope con el esfuerzo (Spruit et al., 2019; White et al., 2006).

El entrenamiento físico debe verse como parte integral del tratamiento en pacientes con HTP, por lo tanto, debe prescribirse teniendo en cuenta el tipo de causa de la enfermedad, tipo de ejercicio, así como la intensidad, duración y frecuencia (Spruit et al., 2019).

En pacientes con hipertensión pulmonar, es posible realizar entrenamiento de resistencia (aquel que busca mejorar la capacidad para mantener una carga durante un tiempo prolongado) y entrenamiento de fuerza con el objetivo de mantener y/o mejorar la masa y la fuerza muscular (Gómez et al., 2020).

El ejercicio físico, ha demostrado eficacia en personas con otras enfermedades respiratorias y cardiovasculares (Duppen et al., 2013). Sin embargo, la práctica de ejercicio no se ha utilizado como terapia habitual en HTP debido a la percepción del riesgo de muerte súbita cardíaca y la posibilidad teórica de que el ejercicio pudiese conducir a un empeoramiento de la hemodinámica vascular pulmonar y deterioro de la función cardíaca derecha (Buys et al., 2015). Por esta razón, se debe plantear dentro del protocolo de atención el monitoreo hemodinámico y de intercambio de gases pulmonares a través de las pruebas de ejercicio cardio-respiratorio (CPET) para maximizar el éxito en los futuros programas de rehabilitación para los pacientes con HTP.

El presente estudio meta-analítico, tiene como propósito comparar el efecto sobre la capacidad aeróbica y la calidad de vida en los pacientes con hipertensión pulmonar evaluados a través de las pruebas de ejercicio cardio pulmonar y su impacto sobre la salud de esta población.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Analizar la literatura científica para determinar cuál es el efecto de los distintos programas de rehabilitación física sobre la capacidad aeróbica y calidad de vida evaluados a través de las pruebas de ejercicio cardiopulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar a través de la técnica de metaanálisis.

3.2 Objetivos específicos

- a. Determinar el tamaño del efecto global sobre la capacidad aeróbica de diferentes programas de ejercicio físico evaluados a través de las pruebas de ejercicio cardio respiratorio en pacientes con hipertensión pulmonar.
- b. Cuantificar el tamaño del efecto global sobre la calidad de vida de los pacientes con hipertensión pulmonar tras realizar un programa de rehabilitación física evaluados por medio de pruebas de ejercicio cardio pulmonar.
- c. Identificar los posibles sesgos de publicación en el metaanálisis que puedan influir en los resultados finales.
- d. Examinar el efecto de posibles variables moderadoras en los resultados de los metaanálisis, el efecto del ejercicio en capacidad aeróbica y calidad de vida.
- e. Evaluar la calidad metodológica de los estudios metaanalizados.

4. Palabras clave

Hipertensión pulmonar

La Hipertensión Pulmonar, una serie de patologías que generan un aumento progresivo en la resistencia vascular pulmonar y, por ende, un incremento de la presión en arterias pulmonares. La presión intravascular restringe el flujo de sangre a través de la circulación pulmonar y el aumento de presión de la arteria pulmonar produce una sobrecarga ventricular derecha, hipertrofia y dilatación ventricular. Esto incide en la sobrevivencia de estos pacientes, llegándose a estimar una sobrevida entre el 60 y 70% tres años después de realizado el diagnóstico [OMS], 2021).

Ejercicio físico

Es una actividad planificada, estructurada y repetitiva, cuyo fin es mantener y mejorar la forma física; entendiendo por forma física el nivel de energía y vitalidad que permite llevar a cabo las tareas cotidianas habituales, disfrutando activamente de actividades de ocio, y desarrollando al máximo nuestra capacidad intelectual (López Chicharro y Fernández Vaquero, 2022).

Rehabilitación

La rehabilitación se define como un conjunto de intervenciones encaminadas a optimizar el funcionamiento y reducir la discapacidad en personas con afecciones de salud en la interacción con su entorno [OMS], 2021).

Pruebas de ejercicio cardiopulmonar CPET

Las CPET permite evaluar la integración fisiológica al ejercicio de los sistemas cardiovascular, respiratorio, metabólico y musculoesquelético. Desde el punto de vista clínico permite cuantificar la capacidad de ejercicio que tiene un individuo ya sea en condiciones de salud o de enfermedad, explorar los factores limitantes al ejercicio, llevar a cabo el seguimiento funcional de los pacientes mediante la tolerancia al ejercicio, evaluar el pronóstico y la respuesta a las intervenciones realizadas; además, permite definir con precisión el riesgo quirúrgico y seleccionar a los candidatos para trasplante de corazón; mediante esta prueba se planifican los programas de rehabilitación cardíaca y pulmonar (Juárez et al., 2015).

Metaanálisis

Es una metodología para el análisis cuantitativo de revisiones de la literatura científica sobre una pregunta específica (Botella y Zamora, 2017).

Capítulo II

MARCO CONCEPTUAL

1. Hipertensión Pulmonar

La hipertensión arterial pulmonar (HTP), es una enfermedad de mal pronóstico, que es precipitada por el remodelado hipertrófico vascular pulmonar de las arteriolas distales, esto provoca un aumento en la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular. Y, a pesar de la terapia médica disponible, el remodelado de la arteria pulmonar y sus consecuencias hemodinámicas se traducen en disfunción ventricular derecha, falla cardiaca y muerte temprana (Benavides-Cordoba y Spruit, 2021).

La HTP es una entidad crónica y progresiva, de baja prevalencia, pero de alto impacto por su elevada mortalidad. Se define como hipertensión pulmonar, desde el punto de vista hemodinámico invasivo, como el aumento de la PAPm ≥ 20 mmHg, con una presión capilar pulmonar (PCP) ≤ 15 mmHg (Zagolin et al., 2006).

La circulación pulmonar, es un sistema de baja presión y alto flujo con una gran capacidad para reclutamiento de los vasos normalmente no perfundidos. Como consecuencia, las paredes de las arterias pulmonares son delgadas por su baja presión transmural. La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad de las arterias pulmonares pequeñas, caracterizada por un estrechamiento progresivo que lleva a un aumento en la resistencia vascular pulmonar. La consecuencia es un aumento de la poscarga del ventrículo derecho y su final falla. La vasoconstricción, el remodelado vascular y la trombosis contribuyen al aumento en la resistencia vascular pulmonar (Humbert et al., 2004).

La HTP se da por el aumento de presión en la circulación pulmonar. Puede ser secundaria a muchas causas (patologías o procedimientos), en algunos casos su origen es idiopáticos. En la hipertensión pulmonar, los vasos sanguíneos pulmonares pueden experimentar constricción, sección, pérdida e incluso obstrucción total o parcial del mismo (Gladwin et al., 2022).

En los últimos años se han logrado grandes avances en el campo de las investigaciones sobre la etiología de la HTP. Se ha demostrado que el balance entre agentes vasoconstrictores y vasodilatadores, así como factores mitogénicos y antimitogénicos derivados del endotelio, está alterado en algunas situaciones y trae como resultado final un aumento en la presión arterial pulmonar. La disfunción endotelial es promovida por estímulos como hipoxia,

acidosis, radicales libres, mediadores inflamatorios, tensión tangencial causada por aumento del flujo sanguíneo pulmonar de izquierda a derecha por cortocircuito intracardiaco y fibrina derivada de tromboembolia. La disfunción endotelial y el remodelado vascular son dos procesos importantes que explican el desarrollo de la hipertensión pulmonar (Benavides-Cordoba y Spruit, 2021).

1.1. Clasificación de la HTP

La HTP se puede clasificar según la capacidad del paciente para realizar actividad física según NYHA/WHO (New York Heart Association Functional Classification), en donde se evalúa el estado funcional (clase funcional) de los pacientes:

- a) **Clase Funcional I:** Pacientes con HTP, quienes no tienen limitación en la actividad física usual; regularmente la actividad física no causa incremento de la disnea (asfixia), no causa fatiga (cansancio), dolor en el pecho o pre síncope (pérdida de conciencia).
- b) **Clase Funcional II:** Pacientes con HTP, quienes presentan una limitación moderada en sus actividades físicas. No sienten malestar al reposar o descansar, pero la actividad física normal causa aumento de la disnea (asfixia), fatiga, dolor en el pecho o pre síncope (pérdida de conciencia).
- c) **Clase Funcional III:** Pacientes con HTP, quienes tienen una limitación muy marcada en su actividad física. No sienten malestar al descansar o reposar, pero la menor actividad física normal causa un aumento de la disnea (asfixia), fatiga (cansancio), dolor en el pecho y pre síncope (pérdida de conciencia).
- d) **Clase Funcional IV:** Pacientes con HTP, quienes son incapaces de realizar una actividad física y al descansar presentan síntomas de falla ventricular derecha. La disnea (asfixia) y la fatiga (cansancio) pueden presentarse al reposar o descansar y los síntomas se incrementan con la más mínima actividad física.

Durante los últimos años, distintas investigaciones científicas han logrado demostrar que para el desarrollo de la hipertensión arterial pulmonar debe existir una predisposición genética debida a algunas mutaciones, o puede haber algún tipo de interacción ambiental como anorexígenos, agentes tóxicos, infección por el tipo de inmunodeficiencia humana, enfermedad del colágeno o hipertensión portal, entre otras (Leopold et al., 2019).

Por otro lado, pueden presentarse otro tipo de noxas o de expresión de genes como el aumento de la serotonina, alteración en el transporte de la serotonina, disminución del óxido nítrico y de la prostaciclina, y aumento de la endotelina o del tromboxano que a su vez se traducen en un incremento en la producción de elastasa y matriz de proteinasa, que produce elevación del colágeno y de la elastina (Loscalzo et al., 2022). Además, se han encontrado cambios inflamatorios en las células del endotelio de las arterias pulmonares, que podrían contribuir a la patogenia, como concluye Benavides-Luna (2017, p. 14).

Con el transcurso del tiempo, se producen cambios crónicos en la circulación pulmonar que originan remodelación de los vasos, que pueden perpetuar o estimular la hipertensión pulmonar, aunque se elimine el factor desencadenante (Luna-López et al., 2022; Pugh et al., 2013).

1.2 Etiología y Epidemiología de la Hipertensión Pulmonar

La hipertensión pulmonar es un importante problema sanitario a nivel mundial. Todos los grupos de edad están afectados. Las estimaciones actuales indican una prevalencia de la HTP de alrededor del 1% de la población global. Debido a que las enfermedades cardíacas y pulmonares son dos de las principales causas para su desarrollo, la prevalencia es más alta en individuos mayores de 65 años (Hoeper et al., 2016).

Globalmente, la cardiopatía izquierda es la causa principal de HTP (Hoeper et al., 2016), mientras que la enfermedad pulmonar, particularmente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), es la segunda causa más frecuente (Hoeper et al., 2016). En Reino Unido, la prevalencia observada de la HTP se ha duplicado en los últimos diez años y actualmente es de 125 casos/millón de habitantes (Leber et al., 2021).

Independientemente de la entidad subyacente, el desarrollo de HTP se asocia con un empeoramiento de los síntomas y mayor mortalidad. En los países en vías de desarrollo, las cardiopatías congénitas, algunas enfermedades infecciosas (esquistosomiasis, VIH) y grandes altitudes son causas importantes, aunque no se han estudiado adecuadamente (Hoeper et al., 2016).

Los datos de registros recientes realizados en países económicamente desarrollados indican una incidencia y una prevalencia de la HTP de alrededor de 48 a 55 casos por millón de adultos, respectivamente (Leber et al., 2021).

Durante años se pensó que la HTP afectaba predominantemente a individuos jóvenes, mayoritariamente mujeres (Lau et al., 2017). No obstante, datos de Estados Unidos y Europa indican que la HTP se diagnostica ahora con más frecuencia en pacientes mayores 65 años, frecuentemente con comorbilidades cardiovasculares, lo cual resulta en una distribución más igualitaria entre sexos (Montani et al., 2020).

Cabe mencionar que según la ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2022, la mayoría de los registros de HTP, la hipertensión pulmonar idiopática (HAPI) es el subtipo más común (50-60% de todos los casos), seguida de HTP asociada a enfermedad del tejido conectivo, a cardiopatías congénitas y a hipertensión portal (Lau et al., 2017). La asociación entre la exposición a drogas y toxinas y la HTP se clasifica como definitiva o probable, como se propuso en el Sexto Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar (Leber et al., 2021).

La hipertensión pulmonar, reconocida como el aumento de la resistencia vascular pulmonar a nivel de la arteriola pulmonar, fue descrita por primera vez por el médico Dr. Romberg en 1891. Sin embargo, no fue hasta la década de los años 90, con el auge de las prostaciclina, que existe una terapia específica que revoluciona el curso de la enfermedad, convirtiéndola en una entidad potencialmente tratable (Zagolin et al., 2006).

1.3 Diagnóstico de la HTP

Al tratarse de una enfermedad multicausal y de una alta tasa de morbilidad y mortalidad, es de vital importancia establecer la sospecha, basados en los hallazgos clínicos del paciente, realizar un adecuado y oportuno diagnóstico, en donde es necesario llevar a cabo lo siguiente:

1.3.1 Historia clínica

El primer paso a realizar es emprender la evaluación diagnóstica minuciosa en busca de todas las posibles causas de la HTP. Iniciando por los signos y síntomas más notorios donde en todos los casos de HTP la disnea de esfuerzo prevalece como la primera causa de consulta, la cual frecuentemente se acompaña de fatiga, angina de pecho que desaparece con reposo, pero que se puede traducir en isquemia del ventrículo derecho, síncope, mareos, edema

periférico y estados sincopales, ganancia de peso por retención de líquidos (Zeder et al., 2021).

La disnea, se va desarrollando de manera progresiva a lo largo de la evolución de la enfermedad hasta el punto de que llega a limitar las actividades de la vida diaria y en mayor medida cuando el paciente no es intervenido con ejercicios, tiene varios tipos que son:

- a) **Grado 0:** ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso.
- b) **Grado 1:** disnea al andar deprisa o al subir una cuesta poco pronunciada.
- c) **Grado 2:** incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad, caminando en llano, debido a la dificultad respiratoria, o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso.
- d) **Grado 3:** tener que parar a descansar al andar unos 100 metros o a los pocos minutos de andar en llano.
- e) **Grado 4:** la disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse.

(Penin et al., 2009)

Mediante la exploración física, se advierte acerca de la presencia de otros signos de gran importancia para orientar el diagnóstico. Se puede observar un aumento en la presión venosa yugular, lenificación del pulso carotideo, casi todos los pacientes presentan una intensificación del componente pulmonar del segundo ruido cardiaco y un cuarto ruido en el hemicardio derecho. En etapas más avanzadas de la enfermedad se presenta cianosis (Zeder et al., 2021).

Entre las manifestaciones clínicas citadas por Eisman (2018), se pueden presentar una serie de síntomas raros causados por dilatación de la arteria pulmonar.

- Ronquera (disfonía): compresión del nervio laríngeo recurrente izquierdo (síndrome de Ortner o cardio vocal).
- Falta de aire, mareo, tos, infección del tracto respiratorio inferior, atelectasias: compresión bronquial.
- El dolor torácico durante el ejercicio se debe a una compresión dinámica del tronco coronario común izquierdo.

Una vez finalizada la exploración física del paciente, es necesario continuar la evaluación y avanzar con el siguiente paso.

1.3.2 Exploración física y medios diagnósticos

Realmente es muy arriesgado basar el diagnóstico de la hipertensión pulmonar en un examen físico de rutina. Incluso, cuando la hipertensión pulmonar está más avanzada, los signos y síntomas son similares a los de otras afecciones cardíacas y pulmonares. Para diagnosticar la hipertensión pulmonar, el clínico, deberá apoyar los datos recolectados durante el examen físico y la entrevista, con medios diagnósticos invasivos y no invasivos, los cuales, permitan determinar la presencia de HTP, así como su causa (Pieske et al., 2021). Los más confiables son:

Radiografía de tórax: la radiografía de tórax tiene un limitado beneficio, no obstante, en el 90% de los pacientes con HTP la radiografía torácica es normal en el momento de realizar el diagnóstico (Hoepfer et al., 2013). En general, el grado de la HTP en cualquier paciente no está en correlación con el de las anomalías radiográficas. Los signos radiológicos torácicos han sido evaluados para hipertensión pulmonar, encontrándose baja sensibilidad y buena especificidad (Tuder et al., 2013). Sus principales hallazgos de acuerdo con su etiología se detallan en la tabla 1.

Tablas 1

Signos radiográficos de Hipertensión Pulmonar y Alteraciones Concomitantes

Alteraciones concomitantes HTP	y	Cardiopatía izquierda o congestión pulmonar	Enfermedad pulmonar crónica
Dilatación de corazón derecho		Opacificación de aire en espacio central	Aplanamiento de diafragma (EPOC/Enfisema)
Dilatación de la arteria pulmonar (incluida la dilatación por aneurisma)		Engrosamiento del tabique interlobular (líneas de Kerley B)	Hiperoglucémica (EPOC/Enfisema)
Pérdida de vasos periféricos		Derrame pleural	Pérdida de volumen pulmonar (enfermedad pulmonar fibrótica)
Siluetas cardíacas en forma de botella de agua		Agrandamiento de la aurícula izquierda. Dilatación del ventrículo izquierdo	Opacificación reticular (enfermedad pulmonar fibrótica)

Nota: Tomada de la Guía ESC (2022). EPOC: enfermedad pulmonar oclusiva crónica; HTP: hipertensión pulmonar. Puede estar presente en pacientes con HTP y disfunción ventricular derecha avanzada y derrame pericárdico moderado.

Electrocardiograma (EKG): En el EKG, los pacientes con hipertensión arterial pulmonar pueden presentar intervalo QTc prolongado (aunque es inespecífico), que puede reflejar disfunción del VD y repolarización miocárdica retrasada y es un predictor independiente de mortalidad (Ascha et al., 2017). Un EKG normal no excluye el diagnóstico de HTP, pero combinado con títulos normales de biomarcadores (BNP/NT-proBNP) indica una probabilidad baja de HTP en pacientes con sospecha o riesgo de HTP, sin embargo, no se puede descartar por completo la enfermedad (Sun et al., 2016). En la tabla 2, se detalla los principales cambios en el EKG que se generan con la HTP.

Tabla 2
Alteraciones en electrocardiografía en HTP

Alteraciones en electrocardiografía en HTP
P pulmonale (P > 0,25 mV en la derivación II)
Desviación del eje a la derecha o sagital (eje QRS > 90° o indeterminable)
Hipertrofia del VD (R/S > 1, con R > 0,5 mV en V1; R en V1 + S en la derivación V5 > 1 mV)
Bloqueo de rama derecha completo o incompleto (patrón qR o rSR en V1)
Patrón de strain del Vda (depresión ST/inversión de la onda T en las derivaciones precordiales derechas V1-4 e inferiores II, III, aVF)
Intervalo QTc prolongado (inespecífico)

Nota: Tomada de Henkens (2008). ECG: electrocardiograma; HTP: hipertensión pulmonar; QTc: intervalo QT corregido; VD: ventrículo derecho.

Ecocardiografía: es la herramienta de mayor utilidad en la sospecha, o *screening* de HTP, cabe destacar, que es dependiente de la experiencia del operador y de la presencia de reflujo tricúspideo. En la actualidad es una herramienta ampliamente disponible, siendo su sensibilidad y especificidad del 69% y 94% respectivamente, en el diagnóstico de HTP, lo que implica que en un porcentaje de pacientes se puede subestimar o sobreestimar la PAPm (Guinabert et al., 2018).

Los hallazgos esperados sugerentes de HTP son los siguientes: PAPS mayor a 50 mmHg, PAPS entre 36-50 mmHg con cavidades derechas dilatadas y signos de insuficiencia VD, asociado o no a derrame pericárdico (Hoepfer et al., 2013).

Tabla 3

Valores ecocardiográficos como pesquisa para diagnóstico de HTP

Diagnóstico	Velocidad IT y PAPS	Variables adicionales al ECO
Improbable	Velocidad IT \leq 2.8 mt/seg y PAPS \leq 36 mmhg	Ausentes
Posible	Velocidad IT \leq 2.8 mt/seg y PAPS \leq 36 mmhg	Presentes
Posible	Velocidad IT 2.9 a 3.4 mt/seg y PAPS \leq 36 - 50 mmhg	Si
Probable	Velocidad IT \geq 3.4 mt/seg y PAPS \geq 50 mmhg	4

Nota: Tomado de Zagolin y Llancaqueo (2015).

Una evaluación ecocardiográfica completa ante la sospecha de HTP, debe incluir la estimación de la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) y la detección de signos adicionales indicativos de HTP, con el fin de asignar un nivel de probabilidad ecocardiográfica de HTP. En la tabla 4 se detalla los hallazgos ecocardiográficos de HTP, incluida la estimación de la presión y signos de sobrecarga y/o disfunción del VD (Zeder et al., 2022).

Tabla 4

Signos ecocardiográficos adicionales indicativos de hipertensión pulmonar.

A: Ventriculos	B: Arteria Pulmonar	C: Vena cava inferior y AD
Diámetro basal VD/VI / cociente del área > 1,0	TA del TSVD < 105 ms y/o muesca mesosistólica	Diámetro de VCI > 21 mm con colapso inspiratorio disminuido (< 50% con inspiración profunda o < 20% con inspiración superficial).
Aplanamiento del septo interventricular (IEVI > 1,1 en sístole y/o diástole)	Velocidad de regurgitación pulmonar diastólica temprana > 2,2 m/s	Área de la AD (telesistólica) > 18 cm ² .
Cociente TAPSE/ PAPs < 0,55 mm/ mmHg	Diámetro de AP > diámetro de RA Diámetro de AP > 25 mm	

Nota: Tomado de Sullivan (2006). AD: aurícula derecha; AP: arteria pulmonar; IEVI: índice de excentricidad del ventrículo izquierdo; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; RA: raíz aórtica; TA: tiempo de aceleración; TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo; TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho; VCI: vena cava inferior; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; VRT: velocidad de regurgitación tricúspidea.

Cateterismo cardiaco: el cateterismo cardiaco derecho (CCD) es la prueba más adecuada para diagnosticar y clasificar la HTP. Requiere experiencia y una metodología rigurosa acorde con protocolos estandarizados. La interpretación de los parámetros hemodinámicos invasivos debe realizarse en el contexto del cuadro clínico y otras pruebas diagnósticas (Zellet et al., 2017).

La HTP post capilar se define hemodinámicamente con PAPm > 20 mmHg y PEP > 15 mmHg. La RVP se usa para diferenciar a los pacientes con HTP post capilar que tienen un componente precapilar significativo (RVP > 2 UW - HP precapilar y post capilar combinadas (HPpcc), y los que no tienen este componente RVP ≤ 2 UW - HP post capilar aislada (Cornet et al., 2019).

Las contraindicaciones para el CCD, incluyen la presencia de trombo o tumor en el VD o la AD, el implante reciente de marcapasos (< 1 mes), válvula cardíaca derecha mecánica, TriClip e infección aguda; la relación entre el riesgo y el beneficio debe evaluarse individualmente antes de la prueba y discutirse con el paciente. La complicación más temida del CCD es la perforación de la arteria pulmonar (Kovacs et al., 2013).

Tabla 5

Medidas hemodinámicas obtenidas en el cateterismo cardiaco derecho.

VARIABLES MEDIDAS	Valor	Parámetros calculados	Valor
Presión de la aurícula derecha, media (PAD)	2 – 6 mmhg	Resistencia vascular pulmonar (RVP)	0,3 – 2,0 UW
Presión arterial pulmonar, sistólica (PAPs)	15 – 30 mmhg	Índice de resistencia vascular pulmonar (iRVP)	3 – 3,5 UW m ²
Presión arterial pulmonar, diastólica (PAPd)	4 – 12 mmhg	Resistencia pulmonar total (RPT)	≤ 3 UW
Presión arterial pulmonar, media (PAPm)	8 – 12 mmhg	Índice cardíaco	2,5 – 4.0 L/min. M ²
Presión de enclavamiento pulmonar, media (PEPm)	≤ 15 mmhg	Volumen latido (VL)	60 – 100 ml
Gasto cardíaco (GC)	4 – 8 l/min	Índice volumen latido (iVL)	33 – 47 ml/m ²
Saturación de oxígeno en sangre venosa mixta (SvO ₂)	65 – 80%	Distensibilidad arterial pulmonar (dAP)	≥ 2,3 ml/mmhg
Saturación arterial de oxígeno (SatO ₂)	95 – 100%		
Presión arterial sistémica	120/80 mmhg		

Nota: Tomado de Mehra (2016). UW: unidades Wood. a Derivada de la muestra de sangre tomada de la arteria pulmonar; la oximetría compartimental (“step-wise”) para descartar la presencia de cortocircuito intracardiaco está recomendada cuando la SvO₂ es > 75%.

Cuando no se obtenga una curva fiable de PEP, o si los valores de PEP son improbables, se debe considerar la medición de la presión telediastólica del VI para evitar errores en la clasificación. Las saturaciones obtenidas con el catéter en la posición de enclavamiento pueden confirmar la medición correcta de la PEP (Viray et al., 2018). En una evaluación completa de los parámetros hemodinámicos cardiopulmonares, se deben medir o calcular todas las variables que se recogen durante el procedimiento del cateterismo.

Pruebas de función pulmonar: las pruebas de función pulmonar y los análisis de gases en sangre arterial son necesarios para diferenciar los grupos de HTP, evaluar las comorbilidades y la necesidad de oxígeno suplementario y determinar la gravedad de la enfermedad (Cornet et al., 2019). El proceso diagnóstico inicial de los pacientes con sospecha de HTP debe incluir espirometría forzada, pletismografía corporal, capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) y análisis de gases arteriales (Cornet et al., 2019).

La DLCO puede ser normal en los pacientes con HTP, aunque normalmente está ligeramente reducida. Una reducción muy marcada de la DLCO (< 45% del valor esperado) en presencia de una prueba de función pulmonar normal se puede encontrar en la HTP asociada a esclerosis sistémica, enfermedad veno oclusiva pulmonar (EVOP), asociada con enfisema, enfermedad pulmonar intersticial, o fibrosis pulmonar y enfisema combinados y en algunos fenotipos de HTP. Una DLCO baja se asocia con un mal pronóstico en varias formas de HTP (Cornet et al., 2019).

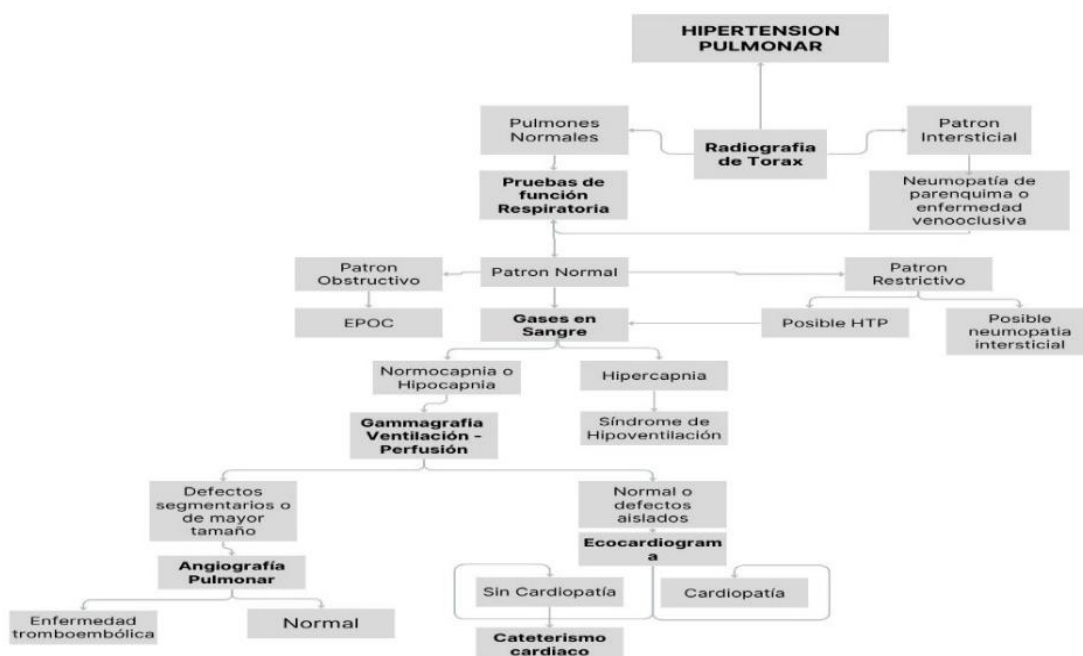
Prueba de gases arteriales: Los pacientes con HTP suelen tener la presión parcial de O₂ (PaO₂) normal o levemente reducida. La reducción marcada de la PaO₂ debe despertar la sospecha de presencia de foramen oval permeable, enfermedad hepática, otras anomalías con cortocircuito derecha-izquierda o entidades asociadas a DLCO baja. La presión parcial de CO₂ (PaCO₂) es típicamente más baja de lo normal debido a la hiperventilación alveolar (Cornet et al., 2019). La PaCO₂ baja en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento es común en la HTP y se asocia con una evolución desfavorable (Harbaum et al., 2020).

Pruebas de esfuerzo cardiopulmonar: La prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP), es una herramienta útil para evaluar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la intolerancia al ejercicio. Los pacientes con HTP muestran un patrón típico, con presión parcial de CO₂ al final de la expiración" (PETCO₂) baja, equivalente ventilatorio de dióxido de carbono (VE/VCO₂) alto, pulso de oxígeno bajo (VO₂ /FC) y consumo pico de oxígeno bajo (VO₂) (Sun et al., 2020). Estos hallazgos deben despertar la sospecha de enfermedad vascular pulmonar. En pacientes con cardiopatía izquierda o EPOC este patrón puede indicar una limitación vascular pulmonar adicional. En poblaciones con riesgo de HTP (como la esclerosis sistémica) un pico normal de VO₂ podría descartar el diagnóstico (Winkler et al., 2020).

En la insuficiencia cardiaca avanzada, hipertensión pulmonar o en pacientes frágiles con mala clase funcional, los equivalentes de los umbrales de VE/VCO₂, pueden aumentar desde el principio, por encontrarse durante el reposo ya con una ventilación aumentada debido a su mala clase funcional. Es como si, en situación basal, no se encontraran realmente en reposo. Por otra parte, las presiones parciales tele respiratorias de oxígeno (PetO₂) y de dióxido de carbono (PetCO₂), en condiciones como la insuficiencia cardiaca, neumopatía, hipertensión pulmonar y la hiperventilación secundaria a la ansiedad, tienden a mostrar un nivel bajo desde el inicio. En la HTP, la característica principal es mostrar un comportamiento muy anómalo en las mediciones de las Pets (Abeytua et al., 2011).

Figura 1

Algoritmo diagnóstico para pacientes con disnea y sospecha de hipertensión pulmonar



Fuente: adaptado con base en Barbas et al. (2012).

1.4 Signos y síntomas en HTP

Como se ha descrito anteriormente, la HTP, es una enfermedad multicausal, de etiología muy variada que puede presentarse en cualquier etapa de la vida. Sin embargo, existe una serie de signos y síntomas que pueden orientar el camino al diagnóstico definitivo. Entre los

principales, el paciente presenta, la disnea como el síntoma más frecuente (60%), esta frecuentemente se acompaña, de otras manifestaciones como la disfunción del VD, la fatiga (19%), la angina de pecho (7%), el síncope y pre-síncope de esfuerzo (8-5% respectivamente) y por último los edemas (3%) (Bull et al., 2005).

Debido a la inespecificidad de la clínica, que fácilmente se puede confundir con otras patologías, el diagnóstico se puede ver retrasado varios meses e incluso años, lo que genera un deterioro sistémico del paciente con aumento en el empobrecimiento de la calidad de vida y la mortalidad a corto plazo (Gómez et al., 2016). Los hallazgos característicos se detallan a continuación en la tabla 6.

Tabla 6
Signos y síntomas clínicos generales de la HTP

Tempranos	Tardíos (causados por dilatación de la arteria pulmonar)
Disnea durante el ejercicio (CF-OMS)	Dolor torácico durante el ejercicio: compresión dinámica del tronco coronario común izquierdo
Fatiga y agotamiento rápido	Ronquera (disfonía): compresión del nervio laríngeo recurrente izquierdo (síndrome de Ortner o cardiovocal)
Disnea durante la flexión anterior del tronco (pendonea)	Falta de aire, mareo, tos, infección del tracto respiratorio inferior, atelectasias: compresión bronquial.
Palpitaciones	
Hemoptisis	
Distensión abdominal y náusea inducidos por el ejercicio	
Ganancia de peso por retención de fluidos	
Síncope (durante o poco después del esfuerzo físico)	

Nota: Tomada de la Guía ESC (2022). Síntomas de los pacientes con hipertensión pulmonar. CF-OMS: clase funcional de la OMS. Los síndromes de compresión torácica se encuentran en una minoría de pacientes con HTP y dilatación marcada de la arteria pulmonar y pueden ocurrir en cualquier fase de la enfermedad, incluso en pacientes con afectación funcional leve.

Las modificaciones vasculares que se producen en la hipertensión arterial pulmonar incluyen: la vasoconstricción, la proliferación del músculo liso, la inflamación, la apoptosis endotelial, la proliferación endotelial resistente a la apoptosis, la fibrosis, la trombosis in situ, y finalmente, las lesiones plexiformes (Mazzei et al 2009). Los signos que presentan estos pacientes con HTP están:

- Signo del segundo ruido: componente pulmonar acentuado del segundo ruido (R2) componente pulmonar audible en el ápice. Producto de la presión pulmonar elevada produciendo un aumento de cierre de la válvula pulmonar. Soplo eyectivo sistólico.
- Signo de Dressler positivo: súbita interrupción de la apertura de la válvula pulmonar en la arteria pulmonar con alta presión; la onda de presión refleja la elevada resistencia vascular pulmonar el flujo sanguíneo transvalvular pulmonar turbulento.
- Ingurgitación yugular: presión del ventrículo derecho elevada e hipertrofia ventricular derecha presente.
- Onda A positiva: elevada presión de llenado ventricular derecho.

En aquellos pacientes en los que ha progresado la enfermedad al grado de moderada o severa, se llega a desarrollar una serie de anomalías en la función, estas son:

- Soplo diastólico: soplo holosistólico que se incrementa con la inspiración, con incrementos de la onda V, como consecuencia se presenta ingurgitación yugular, reflujo y pulso hepáticos.
- Regurgitación pulmonar: producto de la falla del ventrículo derecho, ocurre un flujo sanguíneo retrogrado a través de las válvulas pulmonar, tricúspide.

En fases más avanzadas de la enfermedad, las estructuras cardíacas poco a poco ceden ante el aumento de presión, lo que ocasiona falla del ventrículo derecho. El paciente experimenta una serie de complicaciones producto de la disfunción de este y/o la regurgitación tricúspidea, que ocasiona la presencia del tercer ruido cardíaco en el VD. Entre los signos están:

- Ingurgitación pulmonar marcada.
- Hepatomegalia.
- Edema periférico.
- Ascitis.

- Presión arterial baja, disminución en el pulso y extremidades frías.

Al abordar un paciente con sospechas de HTP, se debe tomar en cuenta que existen algunos signos y síntomas físicos, los cuales, apuntan a una posible causa subyacente o asociada a una causa específica de hipertensión pulmonar. Entre las manifestaciones clínicas que se pueden describir están las siguientes:

- Cianosis central, se presenta en etapas avanzadas de la enfermedad, cuando el déficit de oxígeno alcanza niveles graves, su etiología se puede dar por causas como la hipoxemia, shunts derecho a izquierdo, cardiopatía congénita, enfermedad pulmonar intersticial, la hipoxia, enfermedad venocluciva pulmonar, cardiopatía congénita o adquirida, o enfermedad vascular.
- Hallazgos auscultatorios cardiacos, presenta soplos sistólicos, soplos diastólicos, chasquido de apertura y galope.
- Rales crepitantes, cursan con una disminución de los ruidos respiratorios.
- Rales finos: se dan durante el uso de los músculos inspiratorios accesorios, disnea jadeante espiración prolongada, tos productiva.
- Edema pulmonar y edema parenquimatoso.
- Alteración del tejido conectivo.
- Obstrucción e insuficiencia venosa.
- Posible trombosis venosa.

En etapas iniciales la HTP puede ser asintomática. Una vez acentuados los síntomas son inespecíficos y a menudo son difíciles de diferenciar de otras enfermedades pulmonares o cardiovasculares. El intervalo entre el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, puede ir entre 2 y 3 años (Kovacs et al., 2018).

La disnea de ejercicio es el síntoma de presentación más frecuente, le siguen en importancia el dolor torácico, la fatiga y el síncope, en raras ocasiones, los pacientes pueden presentar hemoptisis.

Los pacientes con EPOC en los cuales se desarrolla el síndrome de HTP, en la mayoría de los casos, desarrollan disnea progresiva de esfuerzo, la cual afecta la calidad de vida relacionada con la salud y produce una limitación variable de su capacidad para realizar las actividades cotidianas. Como consecuencia de esto, se ven forzados a adoptar un estilo de

vida más sedentario y entran en un círculo vicioso que los conduce a un importante deterioro de la condición física (Montes de Oca et al., 2005).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), establece su propia escala sobre la disnea, la cual se conoce como la clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (CF-OMS), la cual hoy en día representa uno de los predictores más fuertes de la supervivencia, tanto en el diagnóstico como en el seguimiento.

El empeoramiento de la CF-OMS es uno de los indicadores más alarmantes de la progresión de la enfermedad, que requiere pruebas adicionales para identificar la causa o causas del deterioro clínico. En la tabla 7, se detalla cada uno de las clases, así como la descripción de cada uno de ellas (OMS, 2022).

Tabla 7

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud del estado funcional de los pacientes con hipertensión pulmonar

Clase	Descripción
CF – OMS I	Pacientes con HTP, pero sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea o fatiga, dolor torácico o pre síncope.
CF – OMS II	Pacientes con HTP, que produce una ligera limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo. La actividad física ordinaria causa disnea o fatiga excesivas, dolor torácico o pre síncope.
CF – OMS III	Pacientes con HTP, que produce una marcada limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo. La menor actividad física ordinaria causa disnea o fatiga excesivas, dolor torácico o pre síncope.
CF – OMS IV	Pacientes con HTP, e incapacidad para realizar cualquier actividad física sin síntomas. Estos pacientes manifiestan signos de IC derecha. La disnea y/o fatiga pueden estar presentes en reposo. El malestar aumenta con cualquier actividad física.

Nota: Tomada de la Guía ESC, 2022. La clasificación de la HTP modificada según la clasificación funcional de la New York Heart Asociación y de la OMS (1998).

1.5. Complicaciones en la HTP

1.5.1 Disminución de la tolerancia al esfuerzo

La disminución de la tolerancia al esfuerzo se convierte en un problema común en los pacientes con HTP. Coexisten otros factores, como la disfunción de los músculos esqueléticos también pueden contribuir con esta intolerancia. Clásicamente, se conceptualizaba que la intolerancia al ejercicio en el paciente con EPOC se debía exclusivamente a la disnea ocasionada por la restricción del flujo sanguíneo pulmonar, pero este tema ha sido cuestionado durante la última década, desde el momento en que se llega a demostrar que una gran cantidad de pacientes detienen el ejercicio debido a molestias que presentan a nivel de las extremidades inferiores y no debido a disnea (Güell Rous, 2021).

La capacidad para realizar ejercicio, se evalúa a través de la prueba de marcha de 6 minutos (6mwt) la cual es la técnica más usada en centros de HTP para medir la capacidad de ejercicio. Esta, es una prueba sencilla, económica y ampliamente aceptada por pacientes, profesionales sanitarios y agencias de medicamentos como una variable importante y validada en la HTP. En la 6mwt influyen varios factores, como el sexo, la edad, la talla, el peso, las comorbilidades, la necesidad de oxígeno, la curva de aprendizaje y la motivación (Savarese et al., 2012).

Una investigación reciente mostró que los mejores valores de corte absolutos para la mortalidad al año y la supervivencia al año fueron 165 m y 440 m, respectivamente. Para variables clínicas principales (mortalidad y supervivencia), un mejor resultado en la 6mwt tiene menos valor predictivo que el deterioro en la prueba (Zelniker et al., 2018).

En las personas con HTP, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida se reducen. A pesar del temor de décadas anteriores en cuanto a que el entrenamiento con ejercicios podría empeorar los síntomas en este grupo, varios estudios informaron mejorías en la capacidad funcional y el bienestar después de la rehabilitación con ejercicios (Zelniker et al., 2018).

Aun así, el entrenamiento físico continúa siendo limitado, así como el cese de la actividad física cuando el paciente presenta disnea. Consecuentemente, en el momento que el paciente experimenta disnea, disminuye el esfuerzo físico. Este ciclo adverso provee al paciente de desventajas funcionales llevándolo a una completa disfunción muscular según el Colegio Americano de Medicina del Deporte (ACSM, 2013; Liguori y ACSM, 2021).

1.5.2 Alteraciones músculo esqueléticas en pacientes con hipertensión pulmonar

Una de las complicaciones más importante a la que se enfrentan los pacientes con HTP, es la pérdida de masa músculo esquelética, la cual es de vital importancia para dar forma, fuerza y soporte a toda la estructura del cuerpo y es la responsable directa del movimiento del organismo, lo que afecta de manera directa la calidad de vida (Gutiérrez et al., 2011).

Antes de analizar esta afectación, es necesario comprender los conceptos y principios básicos de la anatomía y fisiología de nuestro sistema músculo esquelético. Las funciones generales del movimiento del cuerpo son realizadas por tres tipos de músculos:

- Músculo liso.
- Músculo cardíaco.
- Músculo esquelético

El músculo liso, es también conocido como involuntario, pues, escapa del control consciente. Se encuentran en las paredes de los vasos sanguíneos y órganos internos, capacitados para contraerse y dilatarse a fin de regular el flujo sanguíneo, también participa en funciones como la deglución o la diuresis (Wilmore y Costill, 2006).

El músculo cardíaco se halla solamente en el corazón como su nombre lo indica, abarcando la mayor parte de la estructura de este órgano. Su control es involuntario y posee la característica que se controla así mismo a través del sistema nervioso y endocrino (Wilmore y Costill, 2006).

El músculo esquelético, a diferencia del liso y el cardíaco, su control es voluntario en su mayoría. Está constituido por fascículos musculares formados, a su vez, por un conjunto de fibras musculares. Cada músculo se inserta en el hueso por medio de los tendones, que están constituidos básicamente por tejido fibroso, elástico y sólido (Wilmore y Costill, 2006).

Anatómicamente las células musculares (miocitos), se organizan en fascículos y se unifican por medio de envolturas de tejido conjuntivo. Un compartimento muscular comprende un grupo de músculos rodeados por un tejido que los recubre, a esto se le denomina aponeurosis. Las aponeurosis carecen de elasticidad, sujetan las células musculares, las obligan a contraerse en un determinado eje y están unidas a los tendones que conectan los músculos a los huesos.

Las propiedades del músculo esquelético en cuanto a su mecanismo de acción (excitabilidad, contractibilidad, elasticidad y la plasticidad) permiten que este realice sus funciones y así pueda ocurrir el movimiento. A continuación, se detalla cada una de ellas:

- a) **Excitabilidad:** es la facultad de percibir un estímulo y responder al mismo. Por lo que se refiere a los músculos esqueléticos, el estímulo es de naturaleza química donde la acetilcolina es liberada por la terminación nerviosa motora. La respuesta de la fibra muscular es la producción y la propagación, a lo largo de su membrana, de una corriente eléctrica (potencial de acción) que origina la contracción muscular.
- b) **Contractibilidad:** es la capacidad de contraerse con fuerza ante el estímulo apropiado. Esta propiedad es específica del tejido muscular.
- c) **Extensibilidad:** es la facultad de estiramiento. Si bien las fibras musculares cuando se contraen, se acortan, cuando se relajan, pueden estirarse más allá de la longitud de descanso.
- d) **Plasticidad:** el músculo tiene la propiedad de modificar su estructura en función del trabajo que efectúa. Se adapta al tipo de esfuerzo en función del tipo de entrenamiento (o de uso). Así, se puede hacer un músculo más resistente o fuerte.

Un músculo es un conjunto de millones de fibras entrelazadas entre sí, que se encuentran recubiertas en todo su exterior por un tejido conectivo que se llama epimisio que se encarga de rodear todo el músculo y mantenerlo unido. Los cordones de fibras musculares debajo de esta capa se encuentran envueltos por tejido conectivo, los cuales reciben el nombre de fascículos, que se mantienen unidos por el perimisio, debajo de esta capa es donde se ubican las fibras musculares (Wilmore y Costill, 2006).

Las fibras musculares conforman los enlaces que dan forma al músculo. Sin embargo, no todas las fibras cumplen la misma función. Es por esta razón, que el número de fibras musculares va a variar de un músculo a otro de forma considerable dependiendo del tamaño y su función (Dudley et al., 1991; Wilmore y Costill, 2006).

Existen una serie de métodos histoquímicos basados en el estudio de las enzimas del metabolismo muscular que permiten distinguir diferentes tipos de fibras musculares. Así como la función y el tamaño del músculo lo diferencian, también se diferencia el tipo de fibra muscular, existen dos principales que son:

- Las fibras de contracción lenta ST (slow-twitch) o tipo I.
- Las fibras de contracción rápida FT (fast-twitch) o tipo II.

Fibras de tipo I de contracción lenta o fibras rojas, son numerosas en los músculos rojos. Estas fibras, de pequeño diámetro y muy vascularizadas, contienen gran cantidad de mitocondrias y poco glucógeno. Por sus características son más resistentes a la fatiga por lo que se utilizan sobre todo en ejercicios poco energéticos y prolongados.

Las fibras de tipo ST, son fibras que tienen una elevada resistencia aeróbica lo cual significa que son muy eficaces en la producción de adenosín trifosfato (ATP), consiguiéndolo de la oxidación de los hidratos de carbono y de las grasas, tienen una capacidad para mantener la actividad muscular durante un tiempo prolongado, lo que indica que tienen una elevada resistencia muscular (Dudley et al., 1991; Wilmore y Costill, 2006).

Las fibras tipo II de contracción rápida, se localizan en los músculos pálidos y se denominan también fibras blancas. Son de mayor diámetro, presentan menor cantidad de mitocondrias que las fibras tipo I, están poco vascularizadas, pero contienen mucho glucógeno. Estas fibras, que son poco resistentes a la fatiga, aunque muy potentes, se utilizan en los ejercicios breves pero intensos.

Las fibras tipo FT tienen una mala resistencia aeróbica, su ATP se desarrolla mediante vías anaeróbicas lo cual da como resultado que estén mejor adaptadas para rendir anaeróbicamente y generan más fuerza que las fibras tipo ST (Wilmore y Costill, 2006).

Existe un tercer grupo de fibras musculares, las denominadas tipo IIa, que son consideradas fibras intermedias cuyo porcentaje varía según los músculos del organismo y su función. La relación fibras lentas-rápidas puede evolucionar en función del entrenamiento y el tipo de ejercicio practicado, por ejemplo, numerosas fibras IIa o intermedias evolucionan hacia el tipo I a consecuencia de ejercicios prolongados y moderados (entrenamiento de fuerza). En cambio, los ejercicios breves e intensos, de 30 segundos a 2 minutos (entrenamiento de resistencia), provocan la evolución de las fibras IIa hacia el tipo II (Wilmore y Costill, 2006).

Una vez que las fibras musculares se encuentran preparadas, el sistema nervioso se encarga de liberar las sustancias encargadas de provocar el estímulo necesario para excitar las fibras. Estas sustancias se encuentran en una zona privilegiada en la que se efectúa la neurotransmisión. La unión neuromuscular es una sinapsis particular de cada uno de los

estrechos contactos entre una terminación axonal motora y una fibra muscular (Wilmore y Costill, 2006).

La acetilcolina, neurotransmisor liberado por la terminación nerviosa, se une al receptor de la acetilcolina en el sarcolema y desencadena una corriente eléctrica iniciando el potencial de acción. Éste se propaga a lo largo del sarcolema y provoca en la tríada el paso de una señal del túbulo T al retículo sarcoplásmico que entonces libera los iones calcio (Ca^{++}). Una vez liberados los iones calcio, al difundirse entre los filamentos proteicos de actina y miosina, originan la contracción de las miofibrillas provocando movimiento (Wilmore y Costill, 2006).

Estos tipos de fibras contribuyen con las propiedades fisiológicas del músculo esquelético cuya preservación permite una adecuada funcionalidad, estas propiedades fisiológicas son:

- **Fuerza:** desde el punto de vista fisiológico, la fuerza se entiende como la capacidad de producir tensión que tiene el músculo al activarse. Teóricamente, esta capacidad está en relación con una serie de factores, como son: el número de puentes cruzados de miosina que pueden interactuar con los filamentos de actina.
- **Resistencia:** es considerada como el número de movimientos capaz de realizarse en el mayor periodo de tiempo posible.
- **Fatigabilidad:** es la capacidad de posponer la aparición del cansancio.

1.5.3. Alteraciones fisiológicas en los miembros superiores e inferiores en pacientes con HTP

El ejercicio físico requiere de movimiento del cuerpo, lo cual se consigue a través de la acción de los músculos esqueléticos. Por esta razón, y al tratarse de una investigación sobre rehabilitación física basada en ejercicio, se ha puesto principal atención a este grupo muscular. Cabe mencionar que los grupos musculares liso y cardiaco son diferentes en anatomía, pero sus principios de acción son similares (López Chicharro y Fernández Vaquero, 2022; Wilmore y Costill, 2006).

Los pacientes con HTP presentan tolerancia limitada al ejercicio y disminución de la capacidad aeróbica progresiva, lo que se refleja en la reducción del consumo pico de oxígeno y su desempeño funcional, lo que afecta su calidad de vida. Esta intolerancia al ejercicio se ha atribuido tradicionalmente a disfunciones cardíacas y respiratorias. Sin embargo, al igual que ocurre en otras enfermedades crónicas, las alteraciones de los músculos respiratorios y

de los miembros inferiores y superiores también están implicadas en los pacientes con hipertensión pulmonar (Benavides-Cordoba y Spruit, 2021).

La Sociedad Española de Cardiología, estima que casi el 75% de los pacientes que sufren de insuficiencia cardiaca presentan un deterioro de su estado nutricional. Esta alteración fisiológica provoca una pérdida de músculo esquelético gradual de aproximadamente 20% a 30% en los pacientes en un estadio moderado o severo y en la gran parte de pacientes en un estadio avanzado puede llegar hasta 66%.

En la actualidad existe mayor evidencia científica que aprueba los programas de rehabilitación en pacientes con HTP que en las décadas de los 80 y 90. Las recomendaciones de la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) sugieren que el entrenamiento con ejercicios físicos es una estrategia eficiente y segura. La recomendación de ejercicio ligero y de intensidad moderada se realiza en el marco de la rehabilitación pulmonar (Babu et al., 2013).

En muchas enfermedades crónicas principalmente donde media uno o varios componentes cardiacos y/o pulmonares como la EPOC o la insuficiencia cardiaca izquierda, la función muscular de las extremidades inferiores, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida mejoran después del entrenamiento físico (Spruit et al., 2013). Sin embargo, los investigadores recomiendan que, en pacientes con EPOC, más componente de hipertensión pulmonar, es necesario promover intervenciones (basadas en la evidencia científica) dirigidas a la población con hipertensión pulmonar, independientemente de su etiología (Liu et al., 2019). Durante décadas se ha priorizado el entrenamiento de miembros inferiores (MI) en pacientes con enfermedades como la EPOC o cardiopatías que cursan con insuficiencia respiratoria. La debilidad muscular de las extremidades inferiores ocurre en pacientes con hipertensión pulmonar de manera frecuente y por lo general su inicio es silente pero que va progresando conforme aumenta el deterioro de los vasos pulmonares.

La debilidad o sensación de pérdida de fuerza en los MI por lo general se acompaña de disnea, fatiga, angina, vértigo y en algunas condiciones incluso de síncope, lo que induce a la restricción de la actividad física (Aslan et al., 2018). Además, a medida que la enfermedad progresa, la calidad de vida relacionada con la salud disminuye y las limitaciones funcionales aumentan, causando alteraciones en la salud física y mental que restringen la función social de los pacientes.

En los pacientes con HTP, ocurren una serie de adaptaciones fisiológicas compensatorias durante el progreso de la enfermedad. A nivel muscular se produce un cambio de las fibras de tipo I, que tienen una alta intensidad mitocondrial y capacidad oxidativa, a las fibras de tipo II, que son fibras más rápidas con menos resistencia a la fatiga y dependen completamente del metabolismo anaeróbico.

Diversas investigaciones han sugerido que estos cambios ocurren en la HTP debido al hallazgo de que las fibras tipo II desplazan a las fibras tipo I, que tienen una correlación inversa con la duración de la enfermedad.

A nivel celular los pacientes con HTP sufren una disminución en la síntesis de la proteína ribosómica quinasa Beta 1 (Cinasa P70S6) y de la proteína AKT, con un aumento de la proteína atrogén-1, esto se ha identificado como un factor relevante en la proteólisis muscular con depresión de redes que median hipertrofia. Además de la fosforilación del receptor de rianodina 1, lo que sugiere la alteración del retículo sarcoplásmico directamente implicado en la producción de Ca^{++} , lo que afecta de manera directa al movimiento.

También se presentan cambios a nivel molecular, se han identificado una disminución de la quinasa (enzima que transfiere grupos fosfatos desde el ATP a un sustrato específico) regulada por una señal extracelular por una ruta de transducción de señal celular de eucariotas debajo de los receptores de tirosina-quinasa (ERK), microRNA (micro ARN que impide la formación de proteínas), y un aumento de EVH1 relacionada con brotes.

Estos cambios a nivel molecular en los músculos pueden afectar al tropismo (crecimiento muscular), la contractilidad, la capilaridad y la capacidad oxidativa. Sin embargo, estas alteraciones necesitan mayor número de investigaciones que puedan otorgarles un mayor grado de evidencia.

Las alteraciones en la contractilidad muscular son provocadas por un aumento en la fosforilación del receptor de rianodina 1, que altera la integración de la excitación-contracción muscular. Por otra parte, los cambios en la densidad mitocondrial y su capacidad oxidativa, así como la reducción de la capilaridad secundaria a la disfunción endotelial son críticas en la reducción del rendimiento muscular presente en pacientes con HTP. Esto claramente compromete la capacidad funcional, por lo tanto, su calidad de vida relacionada con la salud.

Con el avance de la patología se presenta una disminución de la relación de fibras musculares tipo I y fibras tipo II y un área transversal más pequeña de miofibras tipo I en comparación con sujetos sanos. Así como un aumento en la fosforilación de RyR1 (genes encargados de codificar proteínas que desempeñan un papel esencial en los músculos esqueléticos), que funciona como un canal en el que se libera calcio desde el retículo sarcoplásmico hacia el citosol, para inducir la contracción muscular.

Una investigación en el año 2010, demostró que el aumento en la expresión de la proteína MuRF1 (proteína importante en la codificación de zinc en el musculo estriado) no solo se debe a la inactividad física (como ocurre en sujetos sanos) sino también como consecuencia del aumento de la resistencia vascular pulmonar (Carvalho et al., 2010).

Los cambios degenerativos a nivel muscular que afectan de forma directa los MI, terminan por afectar al organismo en general. La atrofia muscular de las extremidades inferiores conduce a la debilidad, esto aumenta la degradación estructural de las miofibrillas y algunas proteínas. Todos estos cambios estructurales provocan alteraciones funcionales y como en consecuencia, un compromiso de la realización de las actividades diarias asociadas a los síntomas.

El sedentarismo es una de causas directas del deterioro físico en HTP. Los pacientes por lo general son físicamente inactivos, esto está asociado con un mayor riesgo de hospitalización, incapacidad y muerte.

Con respaldo de evidencia científica reciente surge la necesidad de implementar los programas de rehabilitación pulmonar (PRP). Los investigadores recomiendan el entrenamiento muscular especializado, supervisado y seguro, con la finalidad de lograr apego al ejercicio físico y mejorar la calidad de los pacientes con HTP.

En pacientes con HPT, sumado a los cambios a nivel molecular y alteraciones anatómicas, la inactividad física puede ser uno de los principales impulsores de la debilidad muscular de las extremidades inferiores, por lo que la medición de los niveles de actividad física parece de gran importancia clínica. Este elemento es de vital importancia para realizar una justificación clara de por qué las intervenciones basadas en ejercicios son efectivas en esta patología con el objetivo de aumentar el tono y la función muscular, así como la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida.

El entrenamiento de los miembros superiores (MS), al igual que los MI, mejora la capacidad funcional, capacidad aeróbica, fuerza e influye de manera positiva sobre el estado de ánimo de la persona, ayudando a reducir los niveles de dependencia, ansiedad y depresión.

Los ejercicios de MS a niveles máximos o sub máximos, representan un estrés fisiológico sub máximo, cuando se compara con el pico de ejercicio de MI en el cicloergómetro. Los valores de producción de dióxido de carbono, constante respiratoria y volumen minuto durante los ejercicios con actividad en brazos, sugiriendo que estos ejercicios, posiblemente alcancen el nivel anaeróbico más precozmente cuando se compara con los ejercicios de MI (Kovacs et al., 2018).

Para evaluar la capacidad física y funcional de los miembros superiores se debe realizar una evaluación muscular de las extremidades, para ello se puede utilizar el ergómetro del brazo, el tablero de clavijas de 6 minutos y la prueba del anillo, y el máximo de una repetición (RM) en cada una de las extremidades.

Para los MI, que se ha descrito como prioritarios para la rehabilitación en pacientes con HTP, es de suma importancia medir la tolerancia a la fatiga contráctil de la pierna, la repetición máxima y para el análisis más profundo la tomografía del cuádriceps y la biopsia para pruebas moleculares.

1.5.4. Alteraciones de la musculatura respiratoria en la HTP

En el proceso de evolución de la HTP, los pacientes en estadios intermedios o avanzados ven reducida su fuerza muscular en comparación con los individuos sanos, ésta inclusive, puede llegar a afectar hasta en un 25%. La pérdida de fuerza suele ser progresiva y de evolución rápida lo que resulta en una acelerada reducción de la capacidad aeróbica y la fuerza de los músculos respiratorios.

También se ha logrado identificar una relación directa entre la capacidad aeróbica funcional y la fuerza muscular en pacientes con hipertensión pulmonar. Estudios en ratas de laboratorio con HTP demostró según el modelo monocrotalina, que la contracción y la generación de la fuerza tetánica máxima del diafragma fueron menores. También la fuerza de fibra transversal del diafragma fue significativamente menor en las ratas.

Otro elemento importante es el hecho de que los pacientes con hipertensión pulmonar experimentan hiperventilación tanto en reposo como durante el ejercicio. La actividad

muscular continua, aumenta la demanda de energía (oxígeno) y reduce la capacidad de generación de fuerza, por lo tanto, es posible inferir que esta relación directa debe promover el entrenamiento de los músculos respiratorios, y así, indirectamente, habrá una mejora en la capacidad aeróbica y en la funcionalidad de los pacientes.

Histológicamente los músculos respiratorios de pacientes con hipertensión pulmonar son más propensos a presentar atrofia y disfunción, lo que precipita la fatiga esta situación refuerza el concepto de que esta disfunción muscular respiratoria contribuye a la disnea y la fatiga durante el ejercicio.

En cuanto a la evaluación de la musculatura respiratoria, en cuanto a fuerza y capacidad pulmonar, se utilizan pruebas específicas de función pulmonar en donde la medición de la presión inspiratoria máxima y la presión espiratoria máxima deben ser medidos a todos los pacientes con hipertensión pulmonar.

Como una de las manifestaciones extra cardio pulmonares presentes en la HTP, la disfunción del músculo esquelético se puede agrupar en déficits estructurales, deterioro funcional y anomalías moleculares con evidencia de estudios en humanos.

El deterioro funcional puede manifestarse como reducción de la fuerza muscular, disminución de la resistencia muscular, alteración de la oxigenación en la microcirculación, reducción de la tensión de la fibra tipo I y disfunción sarcomérica. Se han descrito anomalías moleculares que incluyen reducción de la capacidad oxidativa, aumento de la degradación de proteínas y disminución de la síntesis de proteínas, alteración de la angiogénesis y deterioro de la función mitocondrial.

1.5.5 Alteraciones fisiopatológicas en pacientes con hipertensión pulmonar que limitan el flujo sanguíneo a los músculos.

La fisiopatología de la hipertensión pulmonar es multifactorial y compleja. Se produce por una alteración de la función endotelial, a veces relacionada con una susceptibilidad genética o con la exposición a distintos agentes desencadenantes. Esta disfunción endotelial conduce a un desequilibrio de agentes vasoactivos con predominio de la vasoconstricción (Carballo et al., 2005).

Producto de la vasoconstricción crónica se generan cambios morfológicos en la pared de las arterias pulmonares. A esta etapa también se le conoce como fase de remodelado, y se

caracteriza por liberar un proceso inflamatorio permanente. Todos estos mecanismos determinan los cambios obliterativos típicos observados en el árbol vascular pulmonar, que incrementan las resistencias vasculares pulmonares.

La disfunción endotelial se expresa como un desequilibrio entre agentes vasodilatadores y vasoconstrictores. La endotelina 1, potente vasoconstrictor producido por el endotelio, está aumentado en pacientes con HTP y se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Por otra parte, el óxido nítrico (ON), implicado en el mantenimiento de la baja resistencia del circuito vascular pulmonar por su efecto vasodilatador, está disminuido en pacientes con hipertensión pulmonar.

También, se presenta un defecto en la generación de prostaciclina la cual cumple funciones vasodilatadoras y de antiagregantes plaquetarios. Además, disminuye su síntesis en las arteriolas pulmonares y se produce vasoconstricción y tendencia a la coagulación dentro de estos vasos en pacientes con hipertensión pulmonar.

Finalmente, este aumento de las resistencias produce una carga de trabajo excesiva sobre el ventrículo derecho que termina debilitándolo, causando alteraciones hemodinámicas en el paciente.

1.5.6 Cambios en las fibras que provocan atrofia muscular esquelética.

Como se mencionó anteriormente, las fibras musculares se dividen en dos grandes grupos. De acuerdo a sus características anatómicas, fisiológicas y el tipo de función que desempeñan. Las llamadas tipo lentas o tipo I y las llamadas rápidas que a la vez encuentran una subdivisión tipo IIa y IIx, sin embargo, esta diversidad de las fibras musculares se determina con la isoforma de la cadena pesada de miosina (MHC) por la cual estén conformadas (Wilmore y Costill, 2006).

Las fibras tipo I se reclutan a bajas frecuencias de estimulación y consiguen una relativa baja tensión, tienen una gran capacidad oxidativa y son más resistentes a la fatiga. Las fibras tipo IIx necesitan de una frecuencia de estimulación alta y desarrollan una gran tensión, son dependientes a un metabolismo glucolítico y tienen una alta susceptibilidad a la fatiga. También existe un tipo de fibras que posee características intermedias entre ambos tipos de fibras que son las llamadas tipo IIa (Rabinovich, 2005).

El grupo de fibras tipo IIa está caracterizado por propiedades intermedias, pues tiene una rápida velocidad de contracción, de forma relativa se puede decir que son resistentes a la fatiga, pueden alcanzar tensiones moderadas, su principal característica es su capacidad de adaptación con el cual pueden trabajar tanto en metabolismo aeróbico como el anaeróbico y su función va a depender del tipo de trabajo que se esté realizando (Montes de Oca et al., 2005; Celli et al., 2004).

En la HTP, también se han documentado las anomalías musculares periféricas descritas en pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda congestiva (ICC) y EPOC. Las cuales incluyen procesos evolutivos de atrofia y debilidad muscular del cuádriceps, aumento relativo de fibras tipo IIx fácilmente fatigables, disminución relativa de las fibras oxidativas de tipo I, disminución de las enzimas oxidativas y mitocondrias, perfiles anormales de calcio intracelular, restauración más lenta de las reservas de fosfocreatina muscular después del ejercicio y un aumento de la acumulación de lactato durante el ejercicio.

Existe una serie de elementos ajenos al musculo que limitan la disponibilidad de energía para las fibras musculares. Es importante comprender el impacto de los mecanismos mecánicos unificadores involucrados en esta disfunción, como la presencia de inflamación sistémica, acompañada de bajo gasto cardíaco e hipoxemia que conduce a un suministro periférico de oxígeno deteriorado, la hiperactividad simpática y el desacondicionamiento.

Por otra parte, se continúa investigando el impacto de otros factores como la disfunción endotelial o la interacción con moléculas dirigidas a las vías de señalización de endotelina-1 y óxido nítrico en la capacidad de respuesta vascular de las arteriolas del músculo esquelético y si este proceso provoca limitación de la capacidad de contracción muscular en pacientes con HTP.

Estos pacientes suelen presentar cambios que afectan la capacidad para tolerar el ejercicio físico, debido al aumento de la proporción de fibras tipo II en detrimento de las fibras tipo I, esto como resultado del aumento de fibras tipo IIx. También ha sido descrita la presencia de fibras híbridas (I/IIa y IIa/IIx) en su músculo esquelético lo cual sugiere que esta transición entre los tipos de fibras puede ser el mecanismo que como resultado lleva a la redistribución de las mismas (Rabinovich, 2005).

En la HTP persistente, los cambios a nivel de las fibras musculares son degenerativos, y ocurre un reemplazo de la túnica media (capa formada por capas concéntricas de células

musculares lisas entre las cuales se interponen cantidades variables de elastina, fibras reticulares y proteoglicanos, que en las arterias está bastante más desarrollada que en las venas, y que prácticamente no existe en los capilares) por tejido conjuntivo (Lisboa et al., 1995).

1.5.7 Alteraciones hemodinámicas que participan en el déficit de oxígeno muscular en pacientes con HTP.

Desde el punto de vista histopatológico, la hipertensión arterial pulmonar ocurre debido a un compromiso severo en la vasculatura pulmonar que produce cambios hipertróficos a nivel de la íntima y capa media de la arteriola pulmonar, asociada a trombosis in situ, hasta lesiones plexiformes fibróticas en su etapa terminal (Zagolin et al., 2006).

Los cambios crónicos y degenerativos provocan un avance en el deterioro de los vasos sanguíneos de los pulmones, la luz de las arteriolas disminuye su diámetro interno, debido en parte a la proliferación de los múltiples componentes de la pared vascular inducida en parte por el aumento de la tensión de cizallamiento (Gómez et al., 2001; Gómez y Casas, 2017).

La presión arterial pulmonar media (PAPm), en reposo, es de 13 mmHg con un rango aceptable entre 8 y 20 mmHg independientemente del sexo y la edad. La HTP se define como una PAPm > 20 mmHg en reposo. Esta definición está respaldada por estudios que evaluaron el límite superior de la presión arterial pulmonar (PAP) normal en sujetos sanos (Kovacs et al., 2008), y por estudios que investigaron la relevancia pronóstica de la PAP aumentada.

En su última actualización la Guía ESC (Humbert et al., 2022), determina como fundamental incluir la resistencia vascular periférica (RVP) y la presión de enclavamiento pulmonar (PEP) en la definición de HTP precapilar con el fin de discriminar la PAP elevada debido a enfermedad vascular pulmonar (EVP) de la que está causada por cardiopatía izquierda, flujo sanguíneo pulmonar elevado o aumento de la presión intratorácica.

Las últimas investigaciones se basan en los datos disponibles más recientes, para establecer el límite superior de la resistencia vascular pulmonar (RVP) normal y el umbral más bajo con relevancia pronóstica es ~ 2 unidades Wood. Por otra parte, el límite superior de la PEP normal es de 12 mmHg.

La edición previa de la guía ESC/ERS sobre el diagnóstico y tratamiento de la HTP y la reciente recomendación consensuada de la Heart Failure Association, proponen un umbral más alto ($PEP \geq 15$ mmHg) para el diagnóstico invasivo de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada.

Para poder establecer una adecuada clasificación de la HTP esta se debe basar en la causa presuntamente predominante del aumento de la presión pulmonar. Dicho esto, la HTP post capilar se define hemodinámicamente con $PAPm > 20$ mmHg y $PEP > 15$ mmHg. La RVP se usa para diferenciar a los pacientes con HTP post capilar que tienen un componente precapilar significativo ($RVP > 2$ UW - HP precapilar y post capilar combinadas [HPpcc]) y los que no tienen este componente ($RVP \leq 2$ UW - HP post capilar aislada [HPpca]).

Tabla 8

Definición de la hipertensión pulmonar basada en parámetros hemodinámicos

Definición	Características hemodinámicas
HTP	$PAPm > 20$ mmHg
HTP Pre capilar	$PAPm > 20$ mmHg $PEP \leq 15$ mmHg $RVP > 2$ UW
HTP post capilar aislada	$PAPm > 20$ mmHg $PEP > 15$ mmHg $RVP \leq 2$ UW
HTP pre capilar y post capilar combinadas	$PAPm > 20$ mmHg $PEP > 15$ mmHg $RVP > 2$ UW
HTP Durante el ejercicio	Pendiente $PAPm/gasto$ cardiaco entre reposo y ejercicio > 3 mmHg/l/min

Nota: Tomada de La Guía ESC (2022): HTP: hipertensión pulmonar; PAPm: presión arterial pulmonar media; PEP: presión de enclavamiento pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; UW: unidades Wood.

Clínicamente con el aumento de la PAPm, el paciente presenta una inversión en el cortocircuito (de derecha a izquierda), esto provoca que la sangre arterial no se oxigene de manera normal, lo cual se manifiesta clínicamente con la aparición de cianosis labial y subungueal.

Este fenómeno se le conoce como el síndrome de Eisenmenger que incluye defectos grandes intracardiacos y extra cardiacos que comienzan como cortocircuitos sistémico-pulmonares y progresan a RVP elevada grave y reversión (pulmonar-sistémica) o bidireccional de los cortocircuitos. La cianosis, la eritrocitosis secundaria y la afectación multiorgánica suelen estar presentes (Kim et al., 2021).

Este proceso degenerativo también afecta la captación del oxígeno a nivel de los pulmones. La hipoxemia (disminución de PAO_2 por debajo de 80 mmHg), en los enfermos con HTP se produce por un trastorno de ventilación /perfusión (V/Q) secundario a la obstrucción bronquial y, con menos frecuencia, por hipoventilación alveolar, en la cual se asocian hipoxemia, hipercapnia (trastorno que consiste en el aumento de la $PaCO_2$ por sobre el límite superior normal de 45 mmHg) y acidosis (es un término clínico que indica un trastorno hidroelectrolítico que puede conducir a acidemia, y que viene definido por un pH sanguíneo inferior a 7.35. Contribuyen también al efecto vasoconstrictor los episodios transitorios de hipoxemia que se producen en estos pacientes durante el sueño (Lisboa et al., 1995; Sánchez et al., 2010).

La vasoconstricción pulmonar hipóxica es un método de adaptación que presentan los pacientes con HTP, para lograr redistribuir el flujo de aire, de áreas pobremente ventiladas a zonas donde exista una mejor relación V/Q, para tratar de compensar la hipoxemia. Generalmente estas zonas corresponden a los ápices pulmonares con el reclutamiento de capilares alveolares, considerando la menor perfusión con relación a las bases, consecuencia de la menor presión pulmonar por el efecto de la gravedad.

Esta serie de acontecimientos, inician a nivel celular, en donde la proteína quinasa C reactiva (PCR), dependiente del calcio, al ser activada estimula la síntesis de DNA en la capa muscular de las arteriolas pulmonares (sitio anatómico donde ocurre la vasoconstricción pulmonar) e influencia el intercambio de Na, K, y Ca provocando disminución del lumen arterial. La hipoxia promueve la liberación y proliferación de los radicales libres en los fibroblastos de las arterias pulmonares.

1.6 Pronóstico:

Los pacientes con HTP primaria tienen pronóstico desfavorable. Los valores de PAP y los parámetros indicadores de insuficiencia del ventrículo derecho son elementos determinantes

principales en el pronóstico. En la GPC ESC/ERS 2015, sobre el diagnóstico y tratamiento de la HTP, la evaluación del riesgo se basaba en múltiples parámetros integrados en un modelo de tres niveles para clasificar a los pacientes con riesgo bajo, intermedio o alto de muerte. Originalmente, estos niveles se basaban en tasas estimadas de mortalidad al año de < 5%, 5-10% y > 10%, respectivamente (Galiè et al., 2015).

En varios estudios, se identificó que el uso de pruebas como la CF-OMS, la PM6M, en combinación con exámenes clínicos para medir los niveles en sangre de proteínas específicas como, BNP/ NT-proBNP como los predictores pronósticos más potentes. En la tabla 9, se detalla el nivel de riesgo de cada paciente de acuerdo con su condición.

Tabla 9

Variables empleadas para calcular el riesgo según el modelo simplificado en cuatro niveles

Determinación del pronóstico	Riesgo Bajo	Riesgo moderado bajo	Riesgo moderado alto	Riesgo Alto
Puntos asignados	1	2	3	4
CF - OMS	I o II a	(-)	III	IV
6MWD (metros)	≥ 440	320 – 440	165 - 319	≤ 165
BNP o NT – pro BNP, ng/L	≤ 50 ≤ 300	50 – 199 300 - 649	200 – 800 650 – 1100	≥ 800 ≥ 1100

Nota: Tomada de la GPC ESC/ERS (2022): BNP: péptido natriurético de tipo B; CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético tipo B; 6MWD: prueba de marcha de 6 minutos.

A pesar de los grandes avances en materia de diagnóstico temprano y tratamiento especializado, el pronóstico continúa siendo desalentador. Sin embargo, la clase funcional (según la New York Heart Association), la tolerancia al ejercicio y la respuesta a los vasodilatadores también son factores predictivos del pronóstico. Los enfermos que muestran una reducción superior al 30% en la resistencia vascular pulmonar (RVP) en relación con el tratamiento con vasodilatadores de acción corta tienen una evolución favorable a largo plazo.

1.6.1 Consideraciones a futuro en pacientes con HTP

En los últimos años se ha actualizado la definición hemodinámica de la HTP como una PAPm > 20 mmHg. La definición de la HTP también implica una RVP > 2 UW y una PEP ≤ 15 mmHg. Estos valores de corte reflejan mejor los límites de los rangos normales, se espera con esto que se logre establecer diagnósticos más tempranos de la enfermedad.

Para la última Guía ESC/ERS 2022, se ha simplificado el algoritmo diagnóstico para la HTP siguiendo una estrategia de tres pasos, desde que el médico de primera línea sospecha de la enfermedad, la detección mediante ecocardiografía y la confirmación con el cateterismo derecho, esto pretende agilizar el diagnóstico y evitar retrasos en el inicio del tratamiento.

Desde el punto de vista de tratamiento se ha simplificado el algoritmo de tratamiento para la HTP, que se centra ahora en la evaluación del riesgo, las comorbilidades cardiopulmonares y los objetivos del tratamiento. Actualmente, el tratamiento combinado inicial y, si fuera necesario, su intensificación durante el seguimiento, es el estándar de tratamiento.

Con base en los resultados de estudios de cohortes se han propuesto nuevas estrategias de atención. A partir de estas publicaciones de nueva evidencia se han actualizado las recomendaciones sobre rehabilitación y programas de ejercicio físico.

Aunque se ha avanzado de manera considerable en los últimos años, se requiere mayor investigación de relevancia clínica y de las implicaciones terapéuticas de la HTP grave en las enfermedades pulmonares. Son necesarios datos sobre los efectos a largo plazo del tratamiento con treprostinil inhalado (y otros fármacos para la HTP) en pacientes con HTP asociada a enfermedades pulmonares. También hace falta más sustento científico sobre el impacto de los entornos hipobáricos e hipóxicos en más de 150 millones de personas que viven a más de 2.500 metros de altitud y son necesarios más estudios que investiguen estrategias terapéuticas potenciales para la HTP (OMS, 2022).

1.7 Tratamiento

Para el inicio de este punto, es de suma importancia tener claro lo establecido en la más reciente GPC ESC/ERS (2022), donde según la definición hemodinámica revisada, la HTP se puede diagnosticar en pacientes con una PAPm > 20 mmHg y una RVP > 2 UW. Sin embargo, la eficacia de los fármacos aprobados para la HTP solo se ha demostrado en

pacientes con una PAPm ≥ 25 mmHg y una RVP >3 UW por lo que no hay datos disponibles sobre la eficacia de los fármacos aprobados para la enfermedad.

Por décadas el pronóstico de las personas con la enfermedad es poco alentador, con una esperanza de vida que no supera los 2.8 años de sobrevida. Los nuevos avances en tratamientos farmacológicos y terapias de apoyo buscan respaldarse con medidas generales, incluyendo modificaciones del estilo de vida y rehabilitación física supervisada, con el objetivo de reducir los síntomas y aumentar la supervivencia y calidad de vida.

1.7.1. Tratamiento farmacológico

La terapia farmacológica se basa en tratamientos que se detallan a continuación:

- **Anticoagulación:** en los pacientes con HTP, se han detectado anomalías en el sistema de coagulación y fibrinólisis que indican un estado de procoagulación. En dos metanálisis recientes se llegó a la conclusión de que el uso de anticoagulantes puede mejorar la supervivencia de las personas con la enfermedad. Las observaciones confirmaron la participación de trombos en la oclusión de las arterias pulmonares. En la actualidad, todos los enfermos con HTP arterial deben ser anticoagulados.
- **Diuréticos:** la insuficiencia cardiaca derecha se asocia con la retención sistémica de fluidos, flujo sanguíneo renal reducido y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Las presiones de llenado aumentadas del corazón derecho se transmiten a las venas renales aumentando la presión hidrostática intersticial y tubular en el riñón encapsulado, lo cual disminuye la tasa de filtrado glomerular neta y el aporte de oxígeno. La clave del tratamiento en la HTP es evitar la retención de fluidos. Una vez que estos pacientes desarrollan signos de insuficiencia cardiaca derecha y edema, se recomienda restringir la ingesta de fluidos y el uso de diuréticos.
- **Suplementos de hierro:** el déficit de hierro es frecuente en pacientes con HTP y se define como una ferritina sérica < 100 $\mu\text{g/l}$ o ferritina sérica de 100-299 $\mu\text{g/l}$ y una saturación de transferrina $< 20\%$ ó 329. En pacientes con HTP, el déficit de hierro se asocia con un deterioro de la función miocárdica, exacerbación de síntomas y un riesgo aumentado de mortalidad.
- **Prostaciclina:** aunque son potentes vasodilatadores, su efecto a largo plazo parece depender de otros mecanismos (antiproliferativos, antiinflamatorios y

antitrombóticos) que explican las razones por las que en los pacientes con test agudo vasodilatador negativo existe un beneficio a largo plazo. Sus efectos cusan, relajación de la célula muscular lisa, previene o revierte los cambios estructurales en la pared del vaso (efecto antirremodelado), inhibe la trombosis intravascular por su efecto antiagregante plaquetario y suprime la inflamación perivascular.

Un metaanálisis del año 2019 demostró que los pacientes que recibieron tratamiento con prostaciclina tuvieron un menor empeoramiento clínico, y una diferencia pequeña de 13 metros en la prueba de caminata de seis minutos en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Los pacientes que, si usaron, también presentaron una mayor probabilidad de tener efectos secundarios que incluyeron enrojecimiento, dolor de mandíbula, diarrea, náuseas/vómitos y dolor en los músculos/extremidades (Barnes et al., 2019).

- **Antagonistas de los canales de calcio:** se utilizan como vasodilatadores orales. Los bloqueadores de los canales de calcio son medicamentos que se utilizan para reducir la presión arterial. Actúan impidiendo que el calcio ingrese a las células del corazón y las arterias. Debido a la presencia de calcio, el corazón y las arterias se aprietan (contraen) más fuertemente. Al bloquear el calcio, los antagonistas del calcio permiten que los vasos sanguíneos se relajen y se abran (Gómez et al., 2001; Gómez y Casas, 2017).

Algunos bloqueadores de los canales de calcio también pueden hacer más lenta la frecuencia cardíaca, lo que puede reducir aún más la presión arterial. Los medicamentos también se pueden recetar para aliviar el dolor de pecho (angina) y controlar los latidos cardíacos irregulares (Zanders et al., 2021).

- **Drogas cardiovasculares:** en la actualidad, no existen datos de estudios clínicos rigurosos sobre la utilidad y la seguridad de fármacos que son efectivos en la hipertensión sistémica o en la insuficiencia cardíaca izquierda, como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II, inhibidores de la neprilisina/receptor de la angiotensina, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa de tipo 2, bloqueadores beta o ivabradina en pacientes con HTP (Humbert et al., 2022).

En este grupo de pacientes, estos fármacos pueden producir una caída de la presión arterial, de la frecuencia cardíaca o de ambas potencialmente peligrosa. La eficacia de la digoxina o la digitoxina tampoco se ha documentado en la HTP, aunque estos fármacos podrían administrarse para reducir la frecuencia ventricular de los pacientes con HTP que desarrollan taquiarritmias auriculares (Humbert et al., 2022).

- **Oxígeno:** está clínicamente demostrado que la administración de oxígeno reduce la RVP y mejora la tolerancia al ejercicio de pacientes con HTP. Debido a la ausencia de datos firmes sobre el uso de oxígeno en pacientes con HTP, el tratamiento se guía por la evidencia derivada de pacientes con EPOC, cuando la PaO₂ es < 8 kPa (60 mmHg; alternativamente SaO₂ < 92%) en al menos dos ocasiones, se recomienda a los pacientes tomar oxígeno para alcanzar una PaO₂ > 8 kPa (Humbert et al., 2019; Ulrich et al 2017).

La administración ambulatoria de oxígeno se puede considerar cuando haya evidencia de un beneficio sintomático y desaturación corregible durante el ejercicio (Humbert et al., 2022; Ulrich et al., 2019). La oxigenoterapia nocturna debe considerarse en caso de desaturación relacionada con el sueño (Rodríguez González-Moro et al., 2020).

- **Vacunación:** la OMS (2022) como medida general, recomienda la inmunización de pacientes con HTP al menos contra la gripe, neumonía neumocócica y SARS-CoV-2.
- **Antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE):** son un grupo de medicamentos que cuya función es inhibir la acción de la enzima endotelina-1 la cual promueve la vasoconstricción y la proliferación al unirse a los receptores de las endotelinas A y B en las células del músculo liso de los vasos arteriales pulmonares (Clozel et al., 2013). Los receptores de la endotelina B se expresan fundamentalmente en las células endoteliales pulmonares, y promueven vasodilatación por la producción acelerada de prostaciclina y óxido nítrico y el aclaramiento de la endotelina-1 (Clozel et al., 2013). Dentro de los más utilizados están:

El ambrisentán: es un medicamento del grupo de los ARE oral que bloquea preferentemente los receptores de la endotelina A. Las dosis aprobadas para adultos son 5 mg y 10 mg una vez al día. En pacientes con HTP ha demostrado su eficacia en

los síntomas, la capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos y el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico (Galiè et al., 2009).

Bosentán: se trata de un fármaco familia de los ARE dual oral que mejora la capacidad de ejercicio, la CF-OMS, los parámetros hemodinámicos y retrasa el empeoramiento clínico en pacientes con HTP. La dosis objetivo aprobada para adultos es de 125 mg dos veces al día (Rubin et al., 2015).

Macitentan: se trata de un medicamento familia de los ARE, de uso oral que ha mostrado un aumento de la capacidad de ejercicio y una reducción de la variable compuesta de deterioro clínico en pacientes con HTP. Aunque no se ha asociado con toxicidad hepática, el 4,3% de los pacientes tratados con 10 mg de Macitentan presentaron una reducción de la Hb a ≤ 8 g/dl.

- **Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y estimuladores de la enzima guanilato ciclasa:** la estimulación de la enzima guanilato ciclasa soluble (GCs) por el óxido nítrico resulta en la producción de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), que es un segundo mejor mensajero intracelular. Esta acción ayuda a disminuir la poscarga del ventrículo derecho y aumentar el inotropismo por lo que mejoran la acción sobre la vasculatura pulmonar. Los principales medicamentos para el tratamiento de la HTP son:

Sildenafil: es un inhibidor de la PDE5 potente, selectivo y activo por vía oral. Varios ECDA de pacientes con HTP tratados con sildenafil (con o sin tratamiento base) confirmaron resultados favorables en la capacidad de ejercicio, los síntomas y parámetros hemodinámicos (Simonneau et al., 2013; Simonneau et al., 2019).

Tadalafil: inhibidor de la PDE5 que se administra una vez al día. Pacientes con HTP con 40 mg una vez al día, mostró resultados favorables en la capacidad de ejercicio, los síntomas, parámetros hemodinámicos y el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico. El perfil de efectos secundarios es similar al de sildenafil (Galiè et al., 2009).

Riociguat: mientras que los inhibidores de la PDE5 potencian la vía del NO-GMPc ralentizando la degradación del GMPc, los estimuladores de la GCs potencian la

producción del GMPc al estimular directamente la enzima, tanto en presencia como ausencia de óxido nítrico endógeno (Benza et al., 2018; Rubin, 2013; Rubin et al., 2015). También se han demostrado resultados favorables en la capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos, CF-OMS y el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico (Rubin, 2013; Rubin et al., 2015).

- **Análogos de la prostaciclina y agonistas de los receptores de la prostaciclina:** los análogos de la prostaciclina y los agonistas de los receptores de la prostaciclina inducen una vasodilatación potente, inhiben la agregación plaquetaria y también tienen efectos citoprotectores y antiproliferativos. La regulación de las vías metabólicas de la prostaciclina está alterada en los pacientes con HTP y se refleja en la reducción de la expresión de la prostaciclina sintasa en las arterias pulmonares y de los metabolitos urinarios de la prostaciclina (Galiè et al., 2009). En la HTP se utilizan los siguientes:

Epoprostenol: mejora los síntomas, la capacidad de ejercicio, los parámetros hemodinámicos y la mortalidad. Se ha demostrado también la eficacia a largo plazo para la HTP primaria y en otras entidades asociadas con la enfermedad (Krowka et al., 1999).

Iloprost: es un análogo de la prostaciclina aprobado para la administración. Su uso regular mostró un aumento de la capacidad de ejercicio y una mejoría de los síntomas, RVP y eventos clínicos (Badesch et al., 2000).

Treprostinil s.c.: demostró que su uso mejora la capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos y disminuye los síntomas en los pacientes con HTP (Simonneau et al., 2013; Simonneau et al., 2019). También se demostró que en administración inhalada mejoró la PM6M, la concentración de NT-proBNP y la calidad de vida de pacientes con tratamiento base con bosentán o sildenafil (McLaughlin y Suissa, 2010; McLaughlin et al., 2009).

Beraprost: es un análogo de la prostaciclina químicamente estable y activo por vía oral. Los pacientes mostraron una mejoría modesta a corto plazo de la capacidad de

ejercicio; no obstante, no se observó una mejoría de parámetros hemodinámicos ni beneficios a largo plazo (Galiè et al., 2009; Galiè et al., 2015).

Selexipag: solo o combinado con monoterapia o terapia doble con un ARE y/o un inhibidor de la PDE5 redujo el riesgo relativo de la variable compuesta de eventos de morbilidad/mortalidad en un 40% (Simonneau et al., 2013).

- **Estrategias de tratamiento para pacientes con HTP:** la HTP es una enfermedad rara que pone en riesgo la vida y que debe tratarse, siempre que sea posible, por médicos especialistas. Antes de tomar decisiones sobre el tratamiento, los pacientes y sus familiares cercanos deben recibir información adecuada acerca de los riesgos y los beneficios de las opciones de tratamiento, de manera que puedan tomar la mejor decisión final informada y compartida con el equipo médico sobre el tratamiento de los pacientes. Estas deben estratificarse según la presencia o la ausencia de comorbilidades cardiopulmonares y según la gravedad de la enfermedad evaluada mediante la estratificación del riesgo (Celli et al., 2004; Hansen et al., 2004; Hernández y Rivas, 2000; Humbert et al., 2022; Jiménez et al., 2004).

El tratamiento inicial de los pacientes con HTP debe estar basado en una evaluación completa de múltiples parámetros que tenga en cuenta el tipo y la gravedad de la enfermedad, comorbilidades, acceso a terapias, aspectos económicos y preferencias de los pacientes (Celli et al., 2004; Humbert et al., 2022).

Una investigación realizada con pacientes con HTP denominado estudio TRITON, en el cual se evaluó pacientes con HTP no tratados previamente, fueron asignados a un tratamiento doble inicial con Macitentán y tadalafilo o tratamiento triple inicial con Macitentán (10 mg una vez al día), tadalafilo (dosis objetivo de 40 mg una vez al día) y Selexipag (hasta 1600 µg una vez al día) (Chin et al., 2021; McLaughlin et al., 2024).

En la semana 26, el estudio demostró, que la RVP se redujo en un 52% y un 54% con el tratamiento doble o triple, respectivamente, y la PM6M aumentó en 55 m y 56 metros, respectivamente. La media geométrica del cociente de las concentraciones de NT-proBNP entre la fase inicial y la semana 26 fue 0,25 y 0,26, respectivamente. Por lo tanto, el estudio TRITON no mostró un beneficio del tratamiento triple frente al tratamiento doble, pero

confirmó que se pueden obtener mejorías relevantes en los parámetros hemodinámicos y la capacidad de ejercicio con el tratamiento inicial combinado con un ARE y un inhibidor de la PDE5 (Chin et al., 2021).

Por otra parte, un estudio denominado AMBITION comparó el tratamiento inicial combinado con ambrisentán (dosis objetivo de 10 mg una vez al día) y tadalafilo (dosis objetivo de 40 mg una vez al día) frente a la monoterapia con uno de los dos fármacos (Galiè et al., 2015).

1.7.2 Trasplante de pulmón:

En los últimos años los avances en la terapia farmacológica en combinación con terapias alternativas basadas en ejercicio físico y apoyo psico social han dado buenos resultados en los pacientes con HTP, en cuanto a su supervivencia y mejora de la calidad de vida. Sin embargo, esto no sucede en el 100% de los casos, existe una cantidad de pacientes que no presentan mejoría de su estado hemodinámico por lo que es necesario recurrir al trasplante pulmonar (Gómez et al., 2016).

Sin duda alguna, los avances en materia de mejora en las estrategias de tratamiento en los pacientes con HTP han sido importantes, sin embargo, los investigadores consideran que es necesario realizar más estudios que determinen si el tratamiento triple oral tiene un impacto en los resultados a largo plazo (Kim, 2021; Kim et al., 2021).

1.7.3 Plan nutricional en pacientes con HTP

En los pacientes con HTP, se da una acelerada pérdida de peso la cual es directamente proporcional a la pérdida de masa muscular influenciada por la baja ingesta calórica y el sedentarismo y disminución de la masa grasa. Para abordar el tema de los trastornos nutricionales en los pacientes con la enfermedad se debe diferenciar los términos malnutrición y caquexia (Rabinovich, 2005).

La mala nutrición es un proceso que va a estar determinado por una disminución en la ingesta calórica y una tasa metabólica que también está disminuida con una adecuada respuesta al soporte nutricional conservándose la masa muscular (Rabinovich, 2005).

En la caquexia se presenta una tasa metabólica elevada, con una pobre respuesta a los suplementos calóricos sin existir una disminución en la ingesta calórica, la pérdida de peso va a estar determinada siempre por la pérdida de masa muscular (Rabinovich, 2005).

Durante la atención de los pacientes es importante detectar aquellos que se encuentren con bajo peso o en riesgo de bajo peso para lograr una intervención oportuna, para ello se busca un complemento nutricional con los programas de rehabilitación pulmonar a través del ejercicio físico con la finalidad de mejorar el índice de masa corporal (Gómez et al., 2019). Por otra parte, se debe realizar intervención nutricional (educación alimentaria y dieta restringida en calorías) a pacientes con obesidad y sobrepeso, con miras a disminuir el índice de masa corporal. En pacientes con hipertensión pulmonar se ha encontrado una correlación fuerte entre marcadores de estado nutricional y marcadores de congestión, con la severidad de la hipertensión (Kawamoto et al., 2015).

Al tratarse de una patología de múltiples etiologías, los pacientes con hipertensión pulmonar deben ser evaluados por un especialista e incluirse como parte importante en su plan de cuidados las recomendaciones nutricionales relacionadas con el consumo de macro y micronutrientes, ajustar el porcentaje de proteínas en aquellos con caquexia, o riesgo de padecerla, regular el consumo de sodio ya que su exceso de consumo predisponen a sobrecarga hídrica y a aumentos en las descompensaciones de la enfermedad por edema y/o congestión pulmonar (Hernández y Rivas, 2000).

2. Rehabilitación Pulmonar en pacientes con HTP

2.1 Pruebas de ejercicio cardiopulmonar (CEPT) y Rehabilitación pulmonar

Para comprender el efecto de un programa de rehabilitación pulmonar sobre la salud en pacientes con HTP, es necesario dominar los conceptos fisiológicos del ejercicio. Para esto hay que comprender que el ejercicio físico provoca en el ser humano un ajuste o ruptura del estado de reposo, que su constancia conlleva al entrenamiento, que induce adaptaciones fisiológicas con importantes beneficios para los diferentes sistemas del cuerpo. Dicho entrenamiento somete al organismo a cargas previamente diseñadas para provocar una fatiga controlada que posterior a un proceso de recuperación hará que se alcance un nivel de rendimiento superior (Balady et al., 2010).

Este proceso siempre vendrá determinado por el síndrome general de adaptación, cuyos componentes son:

- Estímulo ----- carga.
- Fatiga.

- Recuperación.
- Super compensación.
- Adaptación.

El ejercicio causa una elevación en la actividad muscular que conduce el consumo de oxígeno (VO_2) y la eliminación del volumen de dióxido carbónico (VCO_2), que inducen estímulos a nivel respiratorio, cardiaco y vascular periférico para alcanzar un equilibrio ante las necesidades metabólicas del organismo. Para esto utiliza en cada momento una serie de sustratos metabólicos distintos para poder dar respuesta a dicha demanda (Wilmore y Costill, 2006).

Existen una serie de factores que pueden afectar el desempeño durante el ejercicio. El aprovechamiento de los sustratos metabólicos depende de:

- Intensidad del ejercicio.
- Duración del ejercicio.
- Nivel de entrenamiento (grado de sedentarismo).
- Dieta anterior al ejercicio.
- Elementos medio ambientales (humedad, temperatura).
- Genero.
- Edad.

Durante el ejercicio físico, el cuerpo necesita de los sistemas energéticos para poder mantener la carga, la intensidad y la duración de este (López Chicharro y Fernández Vaquero, 2022; Wilmore y Costill., 2006). Los sistemas energéticos implicados son:

- Vía de los fosfógenos o vía anaeróbica aláctica:** se produce cuando se inicia el esfuerzo. Su capacidad es muy limitada o dura pocos segundos, no es dependiente de oxígeno. Su sustrato son las reservas de fosfocreatina del propio musculo. Los fosfógenos son la fuente más inmediata que tienen los músculos para obtener energía sin necesidad de recurrir a ningún principio químico (glucosa, ácidos grasos o proteínas).
- Vía Embden – Meyerhof o vía anaeróbica aláctica:** esta vía permite realizar movimientos rápidos de intensidad sub máxima pero su capacidad también es limitada, solo puede usarse por unos minutos ya que conlleva a un aumento en la

producción de ácido láctico por encima de lo tolerable. Solo utiliza como sustrato los hidratos de carbono, dando lugar al ácido láctico e hidrogeniones que son tapados por el bicarbonato (HCO_3) provocando la producción de CO_2 para mantener el equilibrio ácido base.

- c) **Vía aeróbica o fosforilación oxidativa:** esta vía es la predominante en ejercicios de moderada intensidad de resistencia. Como su nombre lo indica si precisa del oxígeno para realizar los procesos metabólicos y utiliza como sustrato principalmente los lípidos, seguido de los hidratos de carbono (glucólisis aeróbica u oxidación celular) y en menor escala las proteínas para obtener energía.

En los pacientes con HTP, se ha demostrado una disminución de la capacidad oxidativa del músculo esquelético periférico provocando una disminución en el potencial energético celular (ATP adenosin trifosfato y PCr fosfato de creatina) y el tiempo medio de recuperación de Pcr tras finalizar el ejercicio, el cual es un proceso eminentemente oxidativo, el cual va a ser prolongado en el músculo esquelético (Rabinovich, 2005; Ravinovich et al., 2004).

Es esperable la aparición de un incremento precoz de la producción de ácido láctico durante el ejercicio condicionando un umbral láctico temprano. Este fenómeno no se explica por la actividad de los músculos respiratorios sino por la de los músculos de las extremidades inferiores (grupos musculares de mayor tamaño). Aun así, los músculos respiratorios trabajan contra una mayor resistencia y soportan una gran carga de trabajo, especialmente durante el ejercicio (Rabinovich, 2005).

Aunque la mayor cantidad de evidencia científica se ha recopilado de los programas de rehabilitación pulmonar en pacientes con EPOC (Montes de Oca et al., 2005), los pacientes con HTP también han mostrado beneficios con los programas de entrenamiento ya que han mejorado tanto la tolerancia al ejercicio como la sensación de disnea y fatiga, así como su calidad de vida (de Man et al., 2009; Desai y Channick; Marín et al., 2008; Müller et al., 2011).

El ejercicio físico en pacientes con hipertensión pulmonar debe de ser individualizado y establecerse en un programa de rehabilitación que comprenda el entrenamiento muscular, enfocado en las variables de fuerza y resistencia. A continuación, se detalla los diferentes entrenamientos recomendados para HTP durante un programa de rehabilitación:

- a) Entrenamiento a resistencia de extremidades inferiores.

- b) Entrenamiento a resistencia de extremidades superiores.
- c) Entrenamiento en fuerza de extremidades.
- d) Entrenamiento de músculos respiratorios.

En pacientes de alto riesgo de claudicación hemodinámica o ventilatoria como sucede en la HTP, es prudente antes de iniciar el entrenamiento de resistencia de miembros inferiores, realizar una prueba de ejercicio cardiopulmonar integrada (ergoespirometría) o una prueba de caminata de seis minutos con el fin de evaluar las causas de limitación al ejercicio. Las pruebas de ejercicio cardiopulmonar buscan medir la capacidad basal de ejercicio antes del programa, calcular la intensidad con la que se iniciará el entrenamiento y por último prever los riesgos potenciales para el paciente durante el ejercicio (Humbert et al., 2022; Nici et al., 2006; Nishimura et al., 2014; Nishimura et al., 2017).

Las pruebas de ejercicio cardio pulmonar (CEPT), requieren el conocimiento de la respuesta normal o fisiológica. Esta prueba se considera el Gold Standard a la hora de diseñar y planificar los entrenamientos de esta población. Su utilidad se centra en la prevención previa del riesgo, un diseño preciso de los entrenamientos y la evaluación de resultados. Mediante esta prueba se puede medir umbrales ventilatorios reales y programar ejercicios en base a ellos, lo que le da mayor confiabilidad sobre las pruebas de esfuerzo indirectas, las cuales se van a basar en métodos aproximados como el porcentaje de la frecuencia cardiaca pico alcanzado en la prueba de esfuerzo convencional (Balady et al., 2010).

Sin embargo, es necesario tener claro que la sola realización de la prueba conlleva un riesgo relativo por lo que la escogencia del paciente que se beneficie del procedimiento deberá ser evaluado rigurosamente. Para ello se han establecido una serie de contraindicaciones absolutas y relativas que se detallan a continuación.

Las contraindicaciones absolutas más frecuentes son debidas a procesos intercurrentes que deben ser estabilizados, donde las CEPT no representan ningún beneficio clínico ni diagnóstico y por el contrario aumentan el riesgo de complicaciones. Entre estas están:

- Infarto del miocardio reciente (menos de 7 días).
- Angina inestable no estabilizada.
- Arritmias cardiacas incontroladas con deterioro hemodinámico.
- Estenosis aórtica severa sintomática.
- Insuficiencia cardiaca no estabilizada.

- Embolia pulmonar reciente.
- Neumotórax hasta 2 semanas posterior a la reexpansión.
- Hipertensión pulmonar sintomática.
- Hipertensión pulmonar severa (PAS \geq 200 y/o PAD \geq 110 mmhg).
- Pericarditis o miocarditis aguda.
- Disección aórtica.
- Incapacidad física o psíquica para realiza CEPT.
- Infecciones respiratorias agudas.
- Otras enfermedades agudas graves.

Por otra parte, existe otro grupo de contraindicaciones que van a depender del especialista si se realiza o no la prueba. Esto va a depender del contexto clínico general del paciente, así como del grado de beneficio y/o riesgo que la prueba genere. Entre las contraindicaciones relativas están:

- Estenosis aórtica moderada.
- Anormalidades electrolíticas.
- Taquiarritmias o bradiarritmias.
- Miocardiopatía hipertrófica u otras formas de obstrucción al tracto de salida de ventrículo izquierdo.
- Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado.
- Síncope.
- Alteraciones psicomotrices.

Actualmente, la HTP, ya no se considera una contraindicación para la realización de las CEPT salvo que existan una hipertensión muy severa, sintomática, inestable y curse con desaturación de oxígeno.

3. Diseño del programa de rehabilitación en pacientes con HTP

Las sociedades científicas reconocen que las pruebas CETP, son la manera más segura de prescribir ejercicio físico para pacientes de alto riesgo cardiorrespiratorio. El diseño del programa debe establecerse de manera individualizada para cada uno de los pacientes

respetando sus particularidades únicas. Existen diferentes metodologías para establecer la intensidad de los ejercicios: % VO_2 pico alcanzado, % VO_2 de reserva, o la metodología de umbrales ventilatorios. En todas ellas se trata de discriminar la intensidad del entrenamiento que va a ser más eficaz para lograr el objetivo marcado con el menor riesgo posible (Babu et al., 2013).

Durante la prueba CEPT, es importante determinar las variables que permitan establecer la capacidad funcional y esfuerzo realizado por el paciente con la finalidad de lograr prescribir un óptimo programa de ejercicios en los pacientes con HTP. Estas variables son:

- Tiempo de ejercicio realizado.
- Carga alcanzada en Watios, Km/h e inclinación.
- Consumo de oxígeno (VO_2) durante la fase de esfuerzo y de recuperación.
- Pendiente de la eficacia del consumo de oxígeno (OUES).
- Relación entre VO_2 y cargas de trabajo ($(\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR})$).
- Cociente respiratorio o RER (Respiratory gas Exchange Ratio).
- Umbrales ventilatorios (VT_1 y VT_2).

Berenguel et al. (2016), proponen una metodología de umbrales, la cual denominan ZEME (Zona de Entrenamiento de Máxima Eficacia), que consiste en delimitar una zona dentro de una zona sensible de entrenamiento, mediante una división de cuadriles. Las FC situadas en los cuadriles Q1, Q2 y Q3, serán las zonas ZEME 1, ZEME 2 y ZEME 3, que serán las FC a las que se deberá entrenar el paciente de modo progresivo a lo largo de las semanas. Para un programa estándar de 24 sesiones, se realizaría 8 sesiones en cada zona ZEME. En un trabajo realizado sobre 106 pacientes, se observó una buena relación entre las zonas ZEME 1 y ZEME 3 y la extendida metodología del 75% - 85% de la FC pico alcanzada en la ergometría indirecta.

Por otra parte, para aquellos centros de salud que no cuenten con la posibilidad de poder realizar las pruebas CPET, existen alternativas de exploraciones diagnósticas más accesibles desde el punto de vista económico y complejidad, como la 6MWD. Si bien es cierto, existen diferencias muy marcadas entre ambas pruebas, también comparten similitudes como el hecho de que ambas son pruebas de esfuerzo, aunque son muy diferentes por la respuesta fisiológica que implican, tienen en común que son capaces de inducir disnea. Por tanto, son

útiles para reproducir este síntoma en un medio controlado y conocer el grado de limitación sintomática del paciente.

Una vez evaluado la capacidad funcional real del paciente y valorado su respuesta hemodinámica al ejercicio. Es importante tomar en cuenta que en las personas con HTP los principios del ejercicio juegan un papel muy importante a la hora de prescribir su actividad física y ejercicio, se debe dejar claro que la rehabilitación pulmonar va orientada no exclusivamente a los músculos respiratorios, sino que la mayor ganancia se obtiene del entrenamiento de los miembros inferiores y superiores.

También se debe dejar establecido que para lograr un efecto positivo en la salud es necesario realizar al menos dos a tres sesiones a la semana supervisadas, durante 12 semanas. Así, se lograrán mejorías en cuanto a capacidad de ejercicio, calidad de vida y niveles de actividad física (Chia et al., 2017).

4. Capacidad aeróbica

Es la capacidad que tiene los seres vivos para aprovechar metabólicamente el oxígeno que obtiene del medio ambiente. Se conoce como y se expresa (para fines comparativos) en mililitros de oxígeno por minuto y por kilogramo de peso corporal ($\text{ml.O}_2/\text{kg./min.}$). La capacidad aeróbica ha sido considerada como la medida fisiológica más importante en el ser humano para pronosticar su capacidad funcional, rendimiento físico y en cierta forma para conocer la funcionalidad de los distintos sistemas orgánicos involucrados en el transporte de oxígeno (Fajardo-López y Moscoso-Alvarado, 2013; Martínez et al., 1985, p.72).

La capacidad aeróbica va a depender de la sinergia de diferentes órganos y tejidos del organismo para poder obtener su máxima funcionabilidad, por lo que la falla o el deterioro de uno o más órganos afecta directamente sobre la capacidad funcional de la persona. Los principales sistemas y órganos que participan en este proceso son:

- Sistema respiratorio.
- La sangre.
- El corazón.
- Sistema nervioso.
- Sistema endocrino.
- Sistema neuromuscular.

A parte de los órganos y tejidos que participan para mantener la capacidad aeróbica existen también una serie de factores externos que condicionan su capacidad. Entre estos están:

- Factores genéticos.
- El sexo.
- El medio ambiente.
- El sedentarismo.
- Entrenamiento físico.
- Las enfermedades.
- La edad.

Para poder establecer un programa de rehabilitación física basado en ejercicio, la medición del potencial aeróbico de un individuo se hace con base en el consumo máximo de oxígeno (VO_2 máx) y se implementa a través de diversos procedimientos. Entre ellas las pruebas de CEPT, que se consideran directas, ya que evalúan la cantidad de oxígeno que el sujeto consume mientras se halla conectado a un sistema analizador de gases y se somete a la realización de un esfuerzo progresivo hasta el agotamiento (Clark et al., 1996).

También se cuenta con la posibilidad de analizar el VO_2 máx de manera indirecta, para ello se utilizan aquellas evaluaciones que no miden propiamente los gases, sino que a través de ejercicios unas veces máximos, otros sub máximos, calculan el potencial aeróbico total aplicando relaciones ya bien establecidas de esta variable fisiológica con la frecuencia cardíaca durante el ejercicio o bien con la carga de trabajo que se realiza, posiblemente la utilizada sea la 6mwt (Clark et al., 1996).

5. Calidad de vida

El término de calidad es un concepto de uso habitual para referirse al estado de estar bien. La calidad de vida (CDV) individual se entiende como, un estado deseado de bienestar personal compuesto por varias dimensiones centrales que están influenciadas por factores personales y ambientales. Estas dimensiones centrales son iguales para todas las personas, pero pueden variar individualmente en la importancia y valor que se les atribuye. La evaluación de las dimensiones está basada en indicadores que son sensibles a la cultura y al contexto en que se aplica (Müller et al., 2011).

Para que una persona pueda contar con una adecuada calidad de vida debe contar con una serie de criterios que hacen relación a sentirse tranquilo de manera integral. Estos criterios son:

- **Relaciones interpersonales:** relacionarse con distintas personas, tener amigos y llevarse bien con la gente (vecinos, compañeros). Se mide con los siguientes indicadores, de relaciones sociales, tener amigos claramente identificados, relaciones familiares, contactos sociales positivos y gratificantes, relaciones de pareja y una adecuada sexualidad.
- **Bienestar material:** se incluye, tener suficiente dinero para comprar lo que se necesita y se desea tener, tener una vivienda y lugar de trabajo adecuados. Los indicadores evaluados son, la vivienda digna, trabajo, salario, pensión o fuente de ingresos), posesiones (bienes materiales) y ahorros.
- **Desarrollo personal:** incluye a la posibilidad de aprender distintas cosas, tener conocimientos y realizarse personalmente. Se mide con los indicadores como limitaciones/capacidades, acceso a nuevas tecnologías, oportunidades de aprendizaje, habilidades relacionadas con el trabajo (u otras actividades) y habilidades funcionales (competencia personal, conducta adaptativa, comunicación).
- **Bienestar físico:** contar con buena salud, sentirse en buena forma física, tener hábitos de alimentación saludables. Incluye los indicadores de acceso a la atención sanitaria, buen estado de sueño, poder realizar con normalidad las actividades de la vida diaria.
- **Acceso a ayudas técnicas y alimentación:** poder contar con la capacidad de poder decidir por sí mismo y tener oportunidad de elegir las cosas que quiere, cómo quiere que sea su vida, su trabajo, su tiempo libre, el lugar donde vive, las personas con las que está. Los indicadores con los que se evalúa son, metas y preferencias personales, capacidad de tomar decisiones y autonomía.
- **Inclusión social:** contar con la capacidad de poder ir a lugares de la ciudad o del barrio donde van otras personas y participar en sus actividades como uno más, así como, sentirse miembro de la sociedad, integrado, contar con el apoyo de otras personas. Para este punto se evalúan indicadores como la integración, participación, accesibilidad y apoyos.

- **Derechos:** todo ser humano tiene derecho a ser considerado igual que el resto de la gente, que le traten igual, que respeten su forma de ser, opiniones, deseos, intimidad, derechos. Los indicadores utilizados para evaluar esta dimensión son, intimidad, respeto, conocimiento y la capacidad de poder hacer ejercicio de sus derechos.

5.1 Apoyo social

Investigaciones recientes mostraron como sólo el 5% de los pacientes informaron haber recibido soporte psicológico, hecho que demuestra las posibilidades de mejorar la prestación de este tipo de ayuda, que debe ofrecerse a todos los pacientes independientemente de su clase funcional, pues si bien, el impacto psicológico es mayor en aquellos con clase funcional IV (Spruit et al., 2013), las alteraciones psicológicas se dan también en los de clase funcional II y III (Guillevin et al., 2013).

Por esta razón es necesario, instaurar programas de apoyo que ofrezcan un ambiente ideal para evaluar y tratar las alteraciones psicológicas tanto del paciente como del cuidador (Guillevin et al., 2013).

En el año de 1993 los autores Patrick, D y Erickson, M, establecen el termino de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS), como la percepción individual de las limitaciones físicas, psicológicas y sociales relacionadas con la presencia de enfermedad, síntomas, secuelas, tratamiento o políticas de salud, esta relación en torno a las limitaciones, de acuerdo con la importancia de diversas actividades para la vida de las personas.

Los pacientes con HTP, de manera gradual experimentan períodos de crisis que se caracterizan por provocar un desequilibrio físico, social y psicológico, que va a estar acompañado de ansiedad, miedo y desorientación hasta alcanzar el carácter crónico del trastorno, que implica, en mayor o menor medida, cambios permanentes en la actividad física, laboral y social de los pacientes, condición que posteriormente va a durar toda la vida.

En el estudio de Kukkonen et al. (2016) se observó deterioro de la CVRS evaluada con el cuestionario SF36v2, los resultados registraron la media del puntaje total de salud física en 34, 35 y 37, y del puntaje total de salud mental en 48, 50 y 58 puntos, para personas con hipertensión pulmonar leve, moderada y severa respectivamente. Lo anterior hace evidente que las personas con HTP refieren sentirse más deterioradas desde su condición física que mental.

Los estudios previos indican que la rehabilitación con ejercicios en pacientes con HTP, da lugar a aumentos en la capacidad de ejercicio, evaluada por la distancia 6mwd, así como por el consumo máximo de oxígeno, evaluado mediante una prueba CEPT (Gutiérrez-Clavería et al., 2009; Guyatt et al., 1985; Rich, 2012;). La calidad de vida relacionada con la salud también tuvo más probabilidades de mejorar y la rehabilitación con ejercicios también podría dar lugar a una gran reducción de la presión en la circulación pulmonar (Talwar et al., 2015; White et al., 2006). Los efectos secundarios graves fueron poco frecuentes y fue poco probable que la rehabilitación con ejercicios aumentara el riesgo de padecerlos.

Por otra parte, otros investigadores han relacionado la mejoría en la capacidad aeróbica con la calidad de vida de los pacientes con HTP. En un ensayo clínico Fox et al. (2011), objetivaron, una mejoría de 1.1 mlO₂/Kg/min de VO₂ pico posterior a 24 sesiones de entrenamiento en tanto que en el grupo control disminuyó en 0,5 mlO₂/Kg/min. Se hace evidente que esta variable puede ser menos sensible a los cambios que la prueba de marcha de 6 minutos. En el estudio prospectivo de Grünig et al. (2011), también se observó una mejoría de 1.4 mlO₂/Kg/min después de tres semanas de entrenamiento. Chan et al. (2013), obtuvieron una mejoría significativa en el tiempo de tolerancia al esfuerzo y carga alcanzada en la prueba CEPT.

Capítulo III METODOLOGÍA

1. Tipo de estudio

La investigación científica es un proceso ordenado y sistemático, de análisis y estudio. Utiliza diversos métodos o procedimientos específicos para el tipo de problema que se necesita resolver y para cada una de las partes del proceso de investigación. En una investigación se presentan varias etapas que determinan el proceso seguido durante su desarrollo y que ayudan a que esta tenga más confiabilidad, mostrando los principales elementos metodológicos utilizados para fundamentar el tema que se indaga y las conclusiones (Thomas et al., 2023).

El metaanálisis es una técnica estadística que permite analizar los datos obtenidos de una recopilación de estudios que responden a preguntas de investigación similares. Esta técnica utiliza métodos estadísticos para producir una estimación global de un efecto, explorar la heterogeneidad entre estudios e investigar el impacto del sesgo de publicación (Palma y Delgado, 2006; Thomas et al., 2023). Al combinar varios estudios, se produce un aumento del tamaño de la muestra, lo cual lleva a obtener un resultado final estadísticamente significativo y más preciso (Thomas et al., 2023; William, 2024).

En base a lo mencionado anteriormente, para el desarrollo del presente estudio se utilizó la técnica de metaanálisis, que, en términos generales, Botella y Zamora (2017) la definen como:

Una metodología para el análisis cuantitativo de revisiones de la literatura científica sobre una pregunta específica, que nació con el impulso de tratar de mejorar la forma poco rigurosa como se hacían las revisiones clásicas, que desde entonces pasaron a llamarse revisiones narrativas (p.20).

Para la elaboración de esta tesis académica, se utilizó, esta técnica, la cual se basó en el método estadístico para combinar los resultados de distintas investigaciones relacionadas con el tema. Para lograr obtener resultados primero se tuvo que obtener, consultar y revisar toda clase de bibliografía y documentos científicos con el fin de extraer y recopilar la información relevante y necesaria que sustente el problema de investigación. Es un método objetivo y

cuantitativo que proporciona estimaciones menos sesgadas sobre un tema específico (Durlak, 2009; Egger et al., 1997; Thomas et al., 2023; Shear y Briggs, 2024).

La elaboración de este metaanálisis permitió estimar un tamaño de efecto basado en la evidencia científica disponible, para ello se tomó artículos científicos sin límite de fecha de publicación, pero que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión determinados por la investigación, esto con la finalidad de realizar una actualización de los resultados de los distintos estudios realizados sobre el tema y así aportar nuevos criterios y recomendaciones que beneficien a la población en estudio.

2. Fuentes de información

Para realizar del presente estudio, se realizó una búsqueda exhaustiva de toda la información posible acerca de los pacientes con HTP en programas de rehabilitación evaluados a través de pruebas CEPT, en diferentes bases de datos científicas. Durante el proceso de investigación, se tomó en cuenta la población en estudios sin límites de fecha, tomando en cuenta las variables de calidad de vida y capacidad aeróbica y sus componentes, esperando conseguir al menos diez estudios científicos, incluyendo otros metaanálisis, también se realizó revisiones de tesis, no solo en español, sino en distintos idiomas.

3. Procedimientos

Una vez delimitado el problema de investigación, se procedió con la búsqueda de estudios en diferentes bases de datos; una búsqueda en el Registro Especializado de Ensayos del Grupo Cochrane de Vías Respiratorias (Cochrane Airways Specialised Register of Trials) sin límite de fecha, que se basa en búsquedas regulares en CINAHL, AMED, Embase, PubMed, MEDLINE, PsycINFO y registros de ensayos clínicos. Además, se realizaron búsquedas en la base de datos PEDro, también sin límite de fecha y se realizaron búsquedas manuales en revistas relevantes como Scielo, Elsevier y Archivos de Bronco Neumología. las cuales se seleccionaron por su amplio contenido de estudios incluyendo revisiones sistemática y metaanálisis acerca de ejercicio físico, rehabilitación y salud.

La revisión se realizó sin límite de fecha de inicio hasta las publicaciones realizadas en el año 2023, por dos revisores independientes, para garantizar que los resultados de búsqueda fueran los mismos. Se utilizó la combinación de palabras como “CPET”, “exercicse”,

“hypertension”, y operadores booleanos “AND”, “OR” para combinarlo con “test”, “cardiopulmory” and “hypertension”.

4. Preguntas generadoras guías en el proceso generador de estudios.

Cuando se inició el proceso de investigación para la elaboración de esta tesis, el primer paso realizado, fue definir las interrogantes que motivaron la investigación. Este paso contribuyó a definir el enfoque dado a este estudio. Las preguntas planteadas fueron las siguientes:

- ¿Son realmente confiables las pruebas CEPT en la estratificación de riesgo de los pacientes con HTP que se desea iniciar entrenamiento físico en los distintos programas de rehabilitación?
- ¿Las variables fisiológicas analizadas a través de las pruebas CEPT permiten seleccionar a los candidatos más óptimos para beneficiarse de los programas de rehabilitación física?
- ¿Pueden utilizarse los datos obtenidos de las pruebas CEPT para mejorar el diseño de los programas de entrenamiento físico para los pacientes con HTP?
- ¿Cuál es el grado de confiabilidad que ofrecen las pruebas CEPT en la evaluación de los resultados de los programas de rehabilitación en pacientes con HTP?
- ¿Existe mejoría en la calidad de vida de los pacientes que realizaron entrenamiento físico y fueron evaluados con pruebas CEPT en comparación a los evaluados con otras pruebas para medir la capacidad aeróbica?
- ¿Mejora la capacidad aeróbica en pacientes con HTP si se prescribe su ejercicio partiendo de los valores obtenidos en las pruebas CEPT?

Para el análisis de la información que pueda dar respuesta a estas preguntas en particular, los estudios disponibles deben ser el material que se alcanza a comprobar que responda a las preguntas de investigación.

5. Estrategia de búsqueda y selección de artículos

Una vez formulado el problema, el siguiente paso consiste en definir los criterios de selección estos, han de cumplir los estudios seleccionados y empezar la búsqueda de la literatura científica lo más exhaustivamente posible. Entre los criterios de selección, se tomó en cuenta el periodo sin límite de tiempo de la realización del estudio, el diseño de la investigación, sin

importar el idioma y para el procedimiento de búsqueda se consultó en bases de datos especializadas.

Para la recolección de datos, se incluye el resumen y ordenamiento de los datos como; número de participantes del estudio, grupos de participantes, metodología del estudio y los resultados por medio de estadística descriptiva (promedios y desviación estándar) de las mediciones pre y post del grupo control y grupo experimental de las variables dependientes, así como los resultados de los cuestionarios para evaluar la calidad de vida.

Esta información, por lo general, cada uno de los artículos científicos lo aportan en su cuadro de resumen, lo que permite evaluar el estudio a través de los criterios de inclusión y exclusión. Además, en los mismos se detalla el correo electrónico de los autores, por si se desea obtener más información acerca de lo ocurrido durante la realización del estudio.

También, se tomó como referencia algunos trabajos de los autores mencionados en las bibliografías los estudios seleccionados esto con el objetivo de conocer los protocolos utilizados para su estudio y así ampliar el enfoque la investigación. Para la elaboración de este metaanálisis, se consultaron las siguientes bases de datos:

- Cochrane Library.
- CINAHL.
- AMED.
- Embase.
- PubMed Clinical Queries.
- MEDLINE.
- PsycINFO.
- Google académico.
- Bases de datos como PEDro, Springer, EBSCOhost.

Para optimizar la búsqueda, se utilizó la combinación de palabras claves como CPET, exercise, test, pulmonary hypertension, aerobic capacity, quality of life, y operadores booleanos “AND”, “OR” para combinarlo con test cardiopulmonary and hypertension, rehabilitación, hipertensión pulmonar.

También, se realizó una revisión de una forma más específica, en tesis y estudios de grado relacionadas al tema de investigación y libros de fisiología, fisiología del ejercicio, patología clínica y ergometría. También se consultó en revistas relevantes en las web de Scielo, Elsevier y Archivos de Bronco Neumología.

Las calidades de los estudios incluidos, se evaluaron por medio de una adaptación de la escala TESTEX (Smart et al., 2015). De los 15 ítems de la escala se seleccionaron 10, estos son los que aplicaron al tipo de estudios del área. Se evaluaron con un punto (1), si cumple con el criterio, y cero puntos (0), si no lo cumple; el puntaje máximo a obtener fue de 10 puntos; a mayor puntaje mayor calidad. Se analizó la relación de la calidad del estudio y el tamaño del efecto (TE) para determinar, si el estudio se mantiene o elimina por baja calidad.

Tabla 10

Criteria utilizados para evaluar la calidad de los estudios según la escala TESTEX

Criterio
1. Criterios de elegibilidad claro y se cumplen.
2. Se describe el proceso de aleatorización a los grupos.
3. Grupos sin diferencia estadística en el pretest.
4. Más del 85% de participantes (en los grupos), completaron el estudio.
5. Se reportan eventos adversos para cada grupo.
6. Se reporta la asistencia de las sesiones completadas por los sujetos que terminaron.
7. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la variable dependiente principal.
8. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la variable dependiente secundaria.
9. Se reportan los resultados de variabilidad de las variables dependientes-
10. Se reportan los niveles de actividad física del grupo control.

Fuente: adaptado de Smart et al. (2015)

6. Criterios de selección

Para orientar y maximizar los resultados de la búsqueda se tomaron en cuenta una serie de aspectos específicos para determinar los criterios de inclusión y de exclusión. Las cuales se detallan a continuación:

Criterios de inclusión:

- Estudios con diseño experimental, aleatorizado controlado.
- Estudios con evaluación pre y post del grupo experimental.
- Estudios con pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar.
- Estudios que evalúen indicadores de capacidad aeróbica y calidad de vida en HTP.
- Estudios con programas de rehabilitación física para pacientes con HTP evaluadas a través de pruebas de ejercicio cardio respiratoria.
- Estudios donde se haya finalizado con éxito la evaluación de las pruebas de ejercicio cardio respiratorio.

Criterios de exclusión:

- Estudios enfocados en pacientes con patologías cardiacas o/y respiratorias sin hipertensión pulmonar asociada.
- Estudio sobre hipertensión pulmonar incompletos que no permitan el análisis de los datos.
- Estudios de HTP del recién nacido o en embarazo.
- Estudios donde no se finalice la rehabilitación física.
- Estudios de HTP con un enfoque más farmacológico.

A continuación, se detallan las imágenes que presentan los buscadores utilizados, las palabras claves empleadas y los resultados obtenidos:

Figura 2

Resultados con buscador Medline

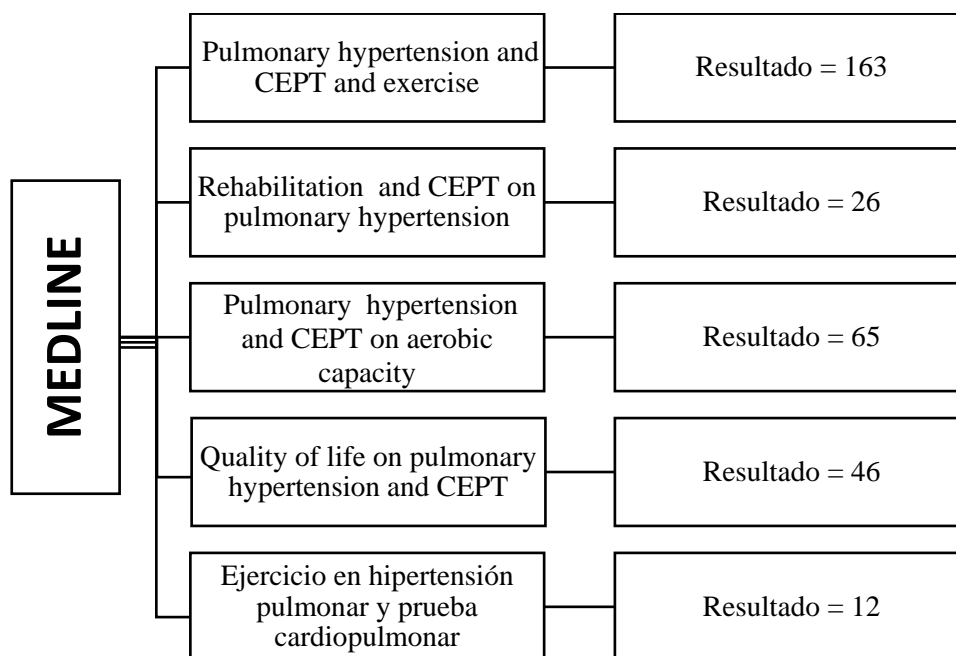


Figura 3

Resultados de búsqueda en base de datos PUBMED

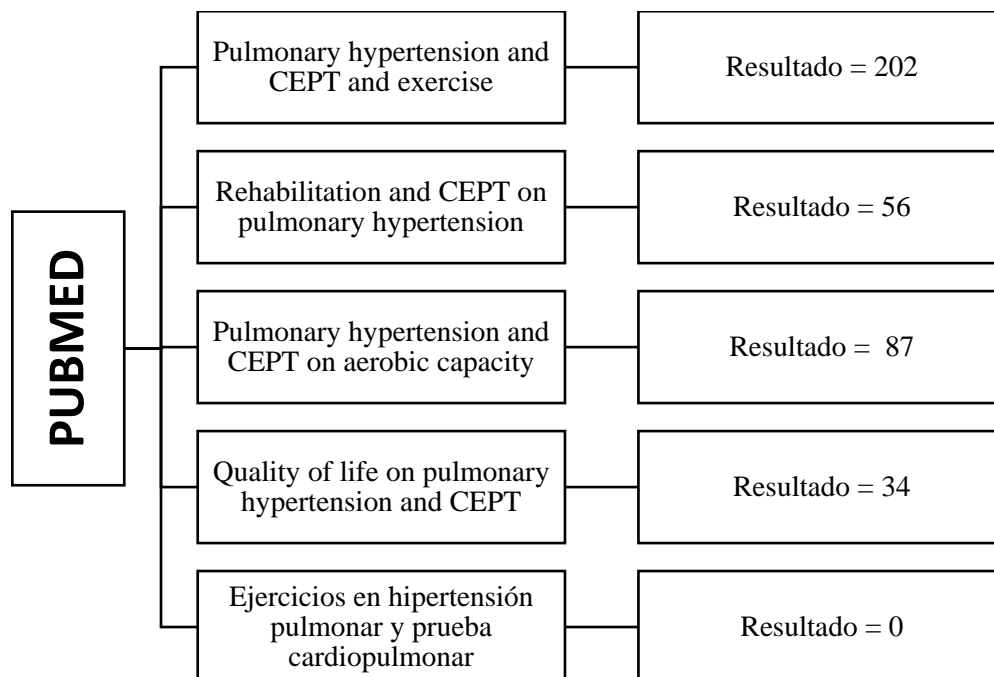


Figura 4
Resultados de base de datos de COCHRANE LIBRARY

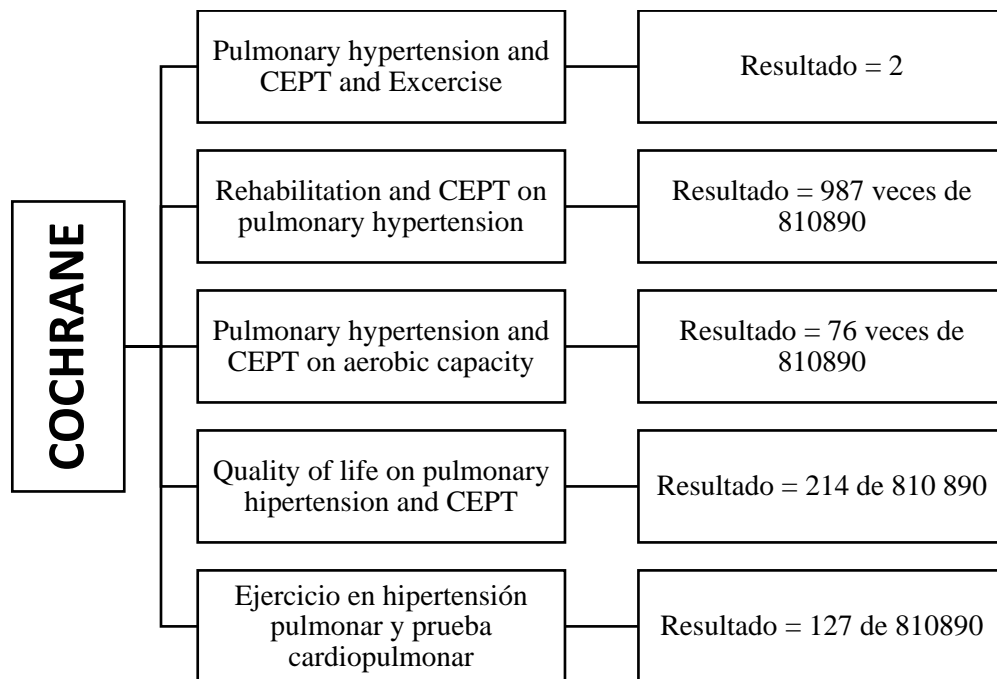


Figura 5
Resultados de base de datos de GOOGLE ACADEMICO

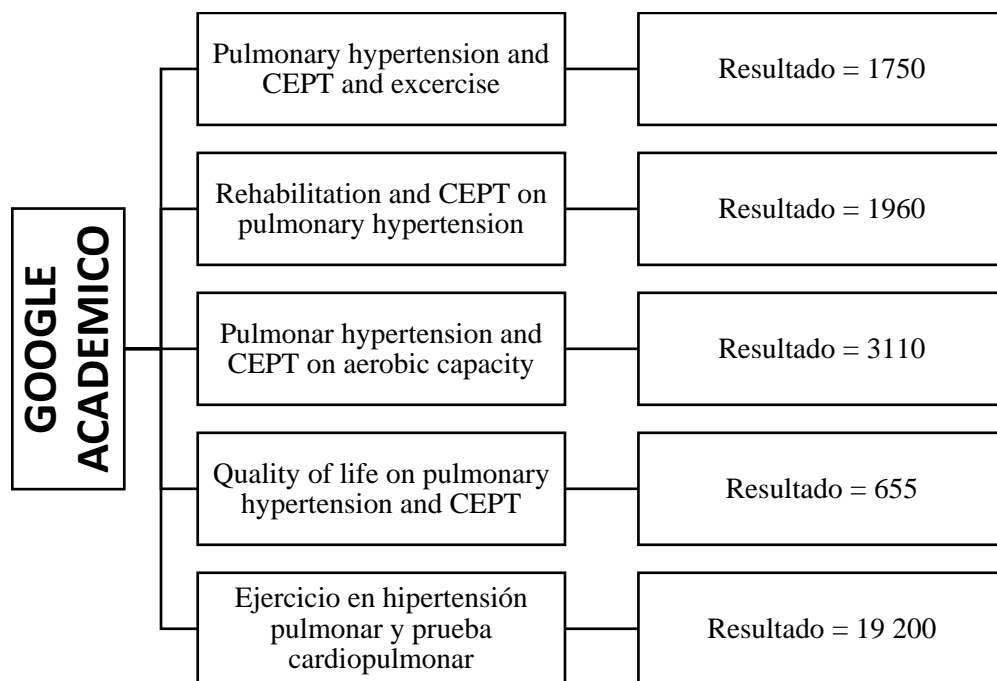


Figura 6
Resultados de base de datos PsycINFO

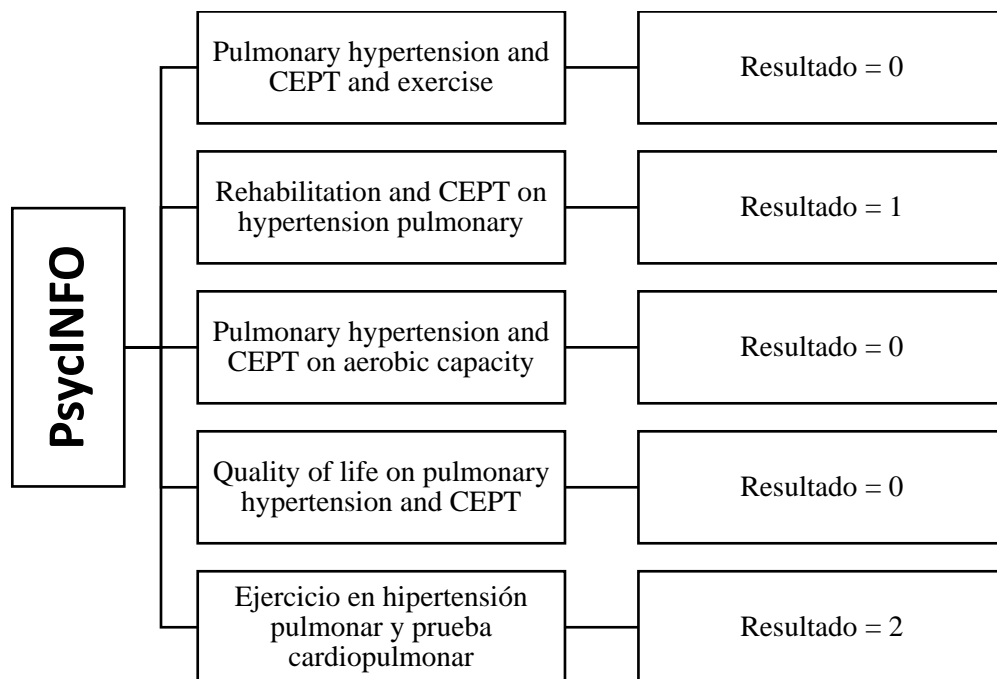


Figura 7
Resultado de base de datos de CINAHL

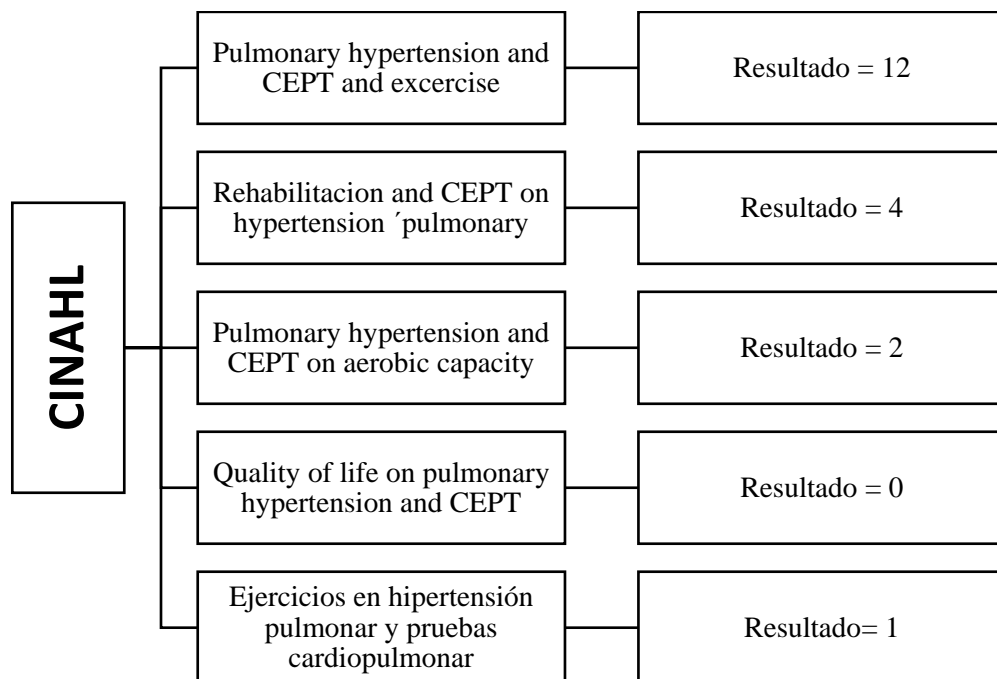


Figura 8
Resultados de la base de datos de AMED

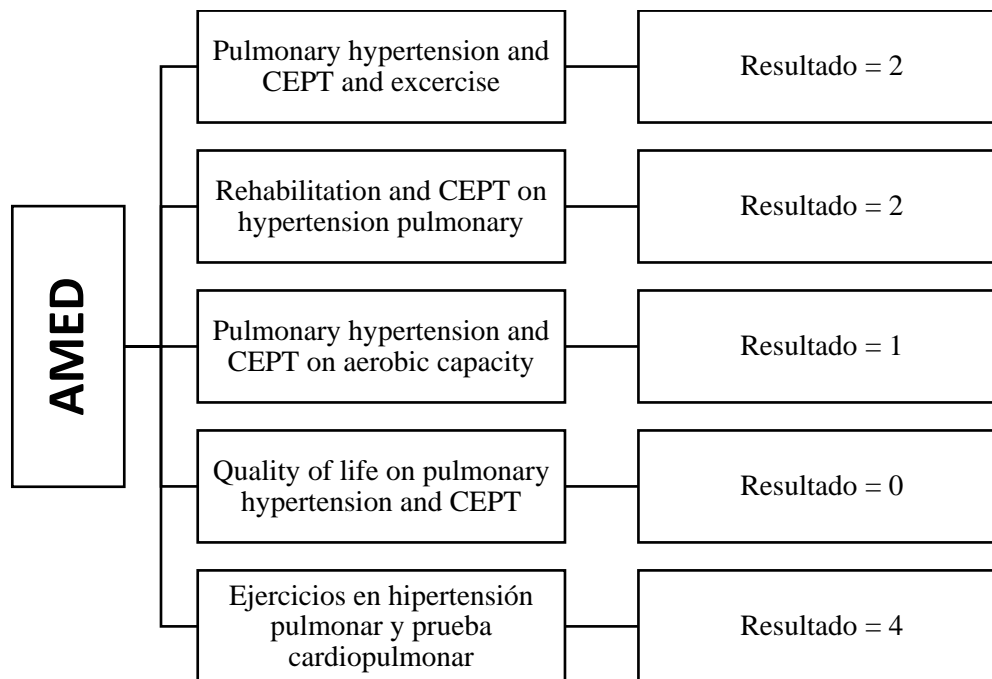
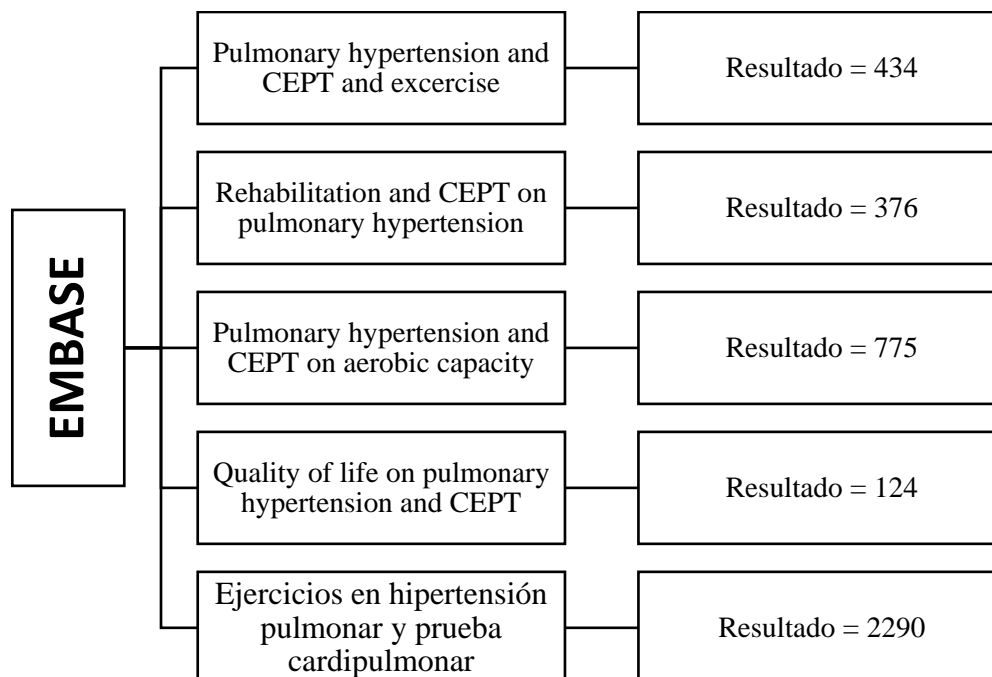


Figura 9
Resultados de búsqueda en base de datos de EMBASE



A continuación, se detalla en resumen las búsquedas realizadas por palabras claves:

- **En la base de datos de Medline:**

“Pulmonary hypertension and CEPT and exercise”: se encontró 163 estudios, de los cuales solamente dos eran dirigidos a HTP, tres estudios tenían un enfoque más a la terapia farmacológica específica y la mayoría estaban dirigidos a patologías primarias como EPOC, esclerosis o cardiopatías.

“Rehabilitation and CEPT on pulmonary hypertension”: se encontró 26 estudios, de los cuales 6 artículos eran guías ESC/ERS, (2018 – 2022), 2 incluyeron HTP, pero sin mencionar datos de las pruebas CEPT y los demás estaban dirigidos a patologías como EPOC y valvulopatías coronarias.

“Pulmonary hypertension and CEPT on aerobic capacity”: se hallaron 65 estudios, de los cuales solo dos estudios contaban con las variables buscadas, los demás estudios estaban dirigidos a pacientes con enfermedades primarias de origen cardíaco y pulmonar, así como enfoque farmacológico.

“Quality of life on pulmonary hypertension and CEPT”: se encontraron 46 resultados de los cuales en 32 se menciona *mejoría en la calidad de vida* sin especificar cuáles fueron las variables utilizadas y con las palabras clave, en 12 artículos se evidenció mejoría clínica y calidad de vida secundario a procedimientos invasivos para tratar la causa primaria como cateterismos o ablación cardíaca. En dos artículos se menciona mejoría en los valores de cuestionario Saint George sin especificar la variable evaluada.

“Ejercicios en hipertensión pulmonar y prueba cardio pulmonar”: se encontraron 12 estudios, de los cuales dos eran metaanálisis relacionados al tema. Se revisó Zhong et al. (2022) y el metanálisis de An et al. (2021), para seleccionar estudios para la elaboración de la tesis. Los demás artículos se descartaron debido a que la prueba cardiopulmonar utilizada para evaluar la capacidad aeróbica fue la caminata de seis minutos o no contaban con evaluaciones pre o post ni entre grupos.

- **En la base de datos PUBMED**

“Pulmonary hypertension and CEPT and exercise”: se encontró 202 estudios, de los cuales solamente tres metaanálisis se revisaron los meta análisis de Zeng et al. (2020) y Yan et al. (2021) y el estudio piloto de Wojciuk et al. (2021). Los otros estudios fueron descartados por tratarse de revisiones sistemáticas con poca o nula información estadística de los estudios incluidos o porque presentaban un enfoque más descriptivo de las patologías primarias o no contaban con evaluaciones claramente definidas.

“Rehabilitation and CEPT on pulmonary hypertension”: se encontró 56 estudios, de los cuales 8 publicaciones era sobre el manejo en general de los pacientes con HTP. Otros estudios, planteaban el manejo de los pacientes basados en las guías ESC/ERS. En general, la mayoría de estudios incluyeron HTP de diversas etiologías, pero sin mencionar el tipo de evaluación ni el tiempo de duración de los programas de ejercicios y los demás estaban dirigidos a patologías como EPOC y valvulopatías coronarias por lo que no se tomaron en cuenta para el metaanálisis.

“Pulmonary hypertension and CEPT on aerobic capacity”: se obtuvo 87 resultados de los cuales se tomó el estudio de Pynnaert et al. (2010) y el realizado por Holverda et al. (2008), para ser revisados. Los demás estudios se descartaron por estar repetidos o no contar con claridad en la metodología de la evaluación de los pacientes o presentar otro tipo de enfoque.

“Quality of life on pulmonary hypertension and CEPT”: el término *calidad de vida* se mencionó en 34 estudios de los cuales, sin embargo, no se detallaba con claridad cómo había sido evaluada esa característica y los autores concluían que era una variable secundaria a la mejoría en la capacidad funcional y tolerancia al ejercicio.

“Ejercicios en hipertensión pulmonar y prueba cardio pulmonar”: para esta búsqueda el resultado de artículos encontrados fue cero.

- **En la base de datos de Cochrane**

“Pulmonary hypertension and CEPT and exercise”: se encontró 1176 veces en 810 890 revisiones, se descartaron por tener enfoque más farmacológico que de ejercicio. El estudio de Morris et al. (2023), se descartó por motivo de que para el cálculo del VO₂ pico, se utilizó la C6MM en vez de pruebas CEPT. “Rehabilitation and CEPT on pulmonary hypertension”: se menciona en 987 ocasiones de 810 890 revisiones, la mayoría con enfoque de respuesta cardiovascular por medicamentos. “Pulmonary hypertension and CEPT on aerobic capacity”: se menciona 76 veces de 810 890. “Quality of life on pulmonary hypertension and CEPT”: se mencionó en 214 de 810 890 revisiones y para “ejercicio en hipertensión pulmonar y prueba cardiopulmonar”, en 127 veces de las 810 890 revisiones.

- **En base de datos de Google Académico:**

“Pulmonary hypertension and CEPT and exercise”: se encontraron 1750 resultados entre artículos científicos y revisiones sistemáticas. “Rehabilitation and CEPT on pulmonary hypertension”: se encontraron 1960 entre artículos y revisiones. “Pulmonary hypertension and CEPT on aerobic capacity”: se hallaron 3110 estudios entre artículos científicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis, de los cuales se tomó el metaanálisis de Barbagelata et al. (2022), para evaluar sus resultados y compararlos con otros estudios. “Quality of life on pulmonary hypertension and CEPT”: se encontró 655 artículos y revisiones. “Ejercicio en hipertensión pulmonar y prueba cardiopulmonar”: se halló un total de 19 200 documentos entre artículos científicos.

- **En base de datos PsycINFO**

Con respecto al buscador PsycINFO, se aplicó la misma combinación de palabras y frases; dentro de los resultados encontrados solo “Rehabilitation and CEPT on pulmonary hypertension” tuvo un resultado en la búsqueda. “Ejercicios en hipertensión pulmonar y prueba cardiopulmonar” se halló dos veces, en ambos casos con un enfoque más a ejercicio físico. Para los otros operadores booleanos no se encontró resultados.

- **En base de datos de CINAHL**

“Pulmonary hypertension and CEPT and exercise”, se mencionó en 12 ocasiones en otros documentos como tesis o libros. “Rehabilitation and CEPT on pulmonary hypertension” se mencionó en cuatro documentos. “Pulmonary hypertension and CEPT on aerobic capacity”: se hallaron dos documentos donde se mencionaba la capacidad aeróbica. “Quality of life on pulmonary hypertension and CEPT”: no se encontró resultados en la búsqueda. “Ejercicio en hipertensión pulmonar y prueba cardiopulmonar”: se mencionó en una ocasión en una tesis de enfermería.

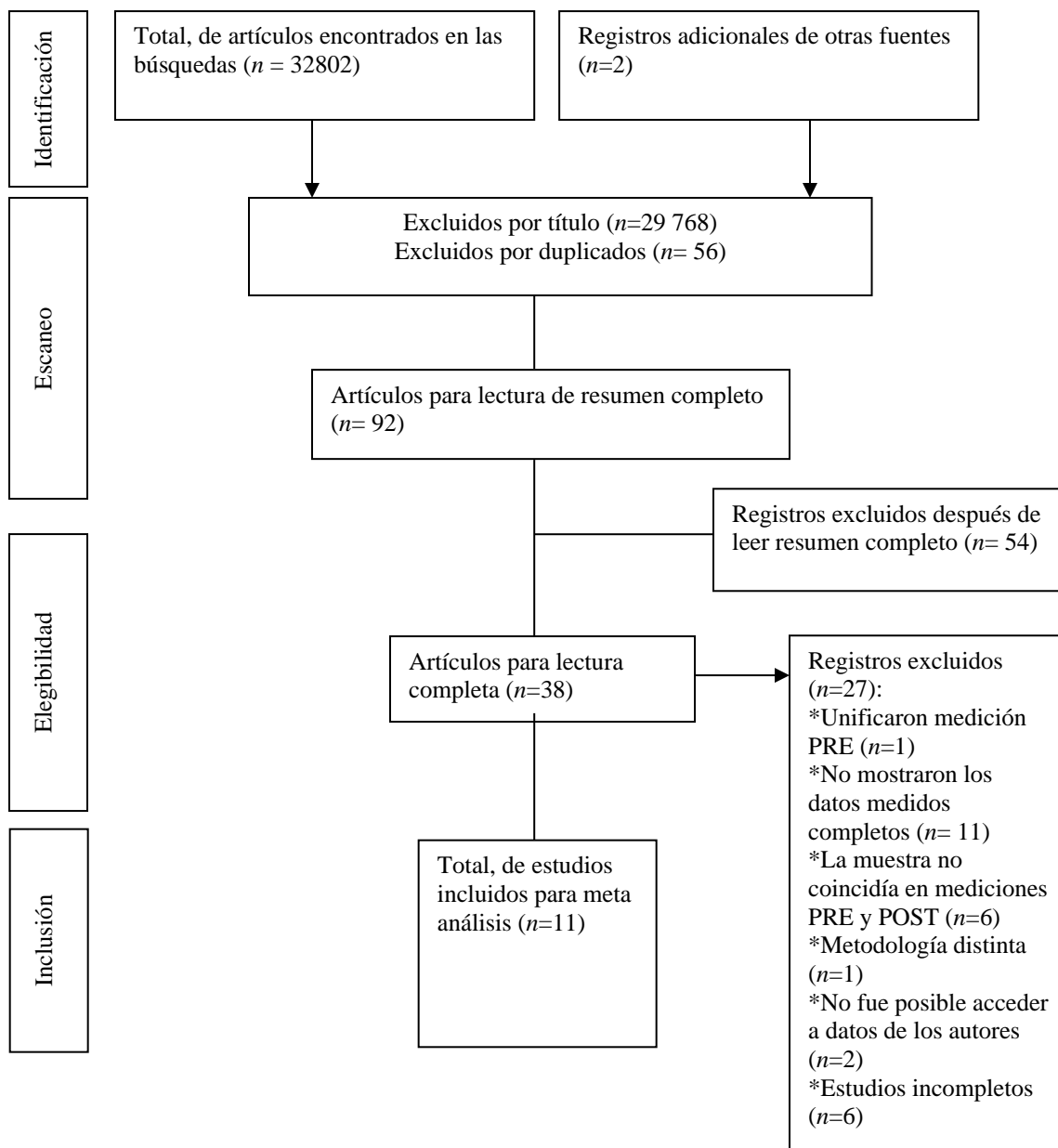
- **En base de datos de AMED**

Respecto con los buscadores AMED y/o EBSCOhost, se aplicó la misma combinación de palabras y frases; dentro de todos los resultados, la gran mayoría de los estudios localizados corresponden a revisiones bibliográficas, consensos, terapias alternativas, terapias con tratamientos con medicamentos y también combinación de terapias alternativas y medicamentos por lo que se descartaron para el análisis estadístico.

- **En base de datos de EMBASE**

“Pulmonary hypertension and CEPT and exercise”: se encontró en 434 ocasiones en otros documentos como artículos científicos y revisiones. “Rehabilitation and CEPT on pulmonary hypertension”: se mencionó en 376 entre artículos científicos y revisiones. “Pulmonary hypertension and CEPT on aerobic capacity”: se halló 775 estudios entre revisiones y artículos científicos. “Quality of life on pulmonary hypertension and CEPT”: se encontraron en 124 documentos entre artículos científicos, revistas y revisiones sistemáticas. “Ejercicio en hipertensión pulmonar y prueba cardiopulmonar”: se mencionaba en 2290 en distintos artículos científicos, revisiones y revistas.

Figura 10
Flujograma del proceso de selección de artículos



7. Análisis estadístico

De los diez estudios seleccionados, se extrajeron nueve variables que posteriormente se meta analizaron. Estas variables fueron: para analizar la capacidad aeróbica se evaluó, las variables de, pulso de oxígeno pico, VE/VCO_2 pico, VO_2 pico, Works Watts, VO_2 máx (%) previsto (%), caminata seis minutos, para la evaluar calidad de vida se evaluó las variables vitalidad, salud mental y capacidad funcional. A continuación, la definición de las variables analizadas:

- **Pulso de oxígeno pico:** es la relación entre el consumo de oxígeno y la frecuencia cardiaca, por lo que corresponde a la cantidad de oxígeno consumido por latido cardiaco. Expresa la cantidad de oxígeno que se consume durante un ciclo cardiaco completo y se expresa como un parámetro estimador del gasto del volumen sistólico.
- **Ve/VCO_2 pico:** la pendiente entre la ventilación pulmonar (Ve) y la producción de CO_2 (VCO_2), refleja el aumento de la ventilación en respuesta a la producción de CO_2 , mostrando el aumento del estímulo ventilatorio. La pendiente de Ve /VCO_2 , se ve afectada por el aumento de los quimiorreceptores, respuesta de ergoreceptores periféricos, ventilación del espacio muerto y por la masa muscular implicada en el ejercicio.
- **VO_2 pico:** es capacidad máxima que tiene el organismo de captar, absorber, transportar y utilizar el oxígeno. El pico de consumo de oxígeno se registra a partir de los valores medios en 30 segundos al final de la prueba de esfuerzo de intensidad creciente. Se obtiene de la relación del volumen de oxígeno contenido entre una inhalación y una exhalación para determinar el máximo oxígeno consumido en un minuto.
- **Works watts:** es el producto de los componentes de la fuerza, potencia y movimiento necesarios para realizar el trabajo (ejercicio físico). El trabajo en watts se mide en Joules (J), en relación de un Watts igual a un Joules. Y se refiere a la cantidad de esfuerzo necesario que se requiere para realizar determinada tarea. Es parámetro base para determinar la capacidad física de una persona para realizar un ejercicio determinado.
- **VO_2 máx (%) previsto (%):** mide la relación entre el porcentaje de VO_2 máx estimado para una persona según características físicas y patológicas y el porcentaje alcanzado durante la prueba incremental en tiempo real. El termino se refiere a la cantidad real de oxígeno aprovechado durante el ciclo ventilatorio durante la realización de ejercicio físico.
- **Prueba de caminata de seis minutos (6MWD):** es una prueba de esfuerzo de carga constante que se utiliza para determinar la capacidad aeróbica de una persona. Consiste en

medir la distancia que puede recorrer esa persona a un paso constante sin trotar o correr durante seis minutos en la superficie plana y dura. La 6mwt, evalúa de forma integrada la respuesta de los sistemas respiratorio, cardiovascular, metabólico, músculo esquelético y neurosensorial al estrés impuesto por el ejercicio.

- **Vitalidad:** el término vitalidad hace referencia a la capacidad de una persona para mantener la energía necesaria para poder vivir, crecer y desarrollarse de manera plena. Existe una relación directa con sentirse sano, vigoroso y activo.
- **Salud mental:** se define como un estado de bienestar en el cual cada persona desarrolla su potencial, puede afrontar las tensiones de la vida, puede trabajar de forma productiva y fructífera, y puede aportar algo positivo a la comunidad. La salud mental incluye el bienestar emocional, psicológico y social por lo que influye de manera directa sobre la auto percepción del individuo.
- **Función social:** se trata de la capacidad de una persona de poder establecer relaciones socio afectivas de calidad que le permitan empatizar con otros seres humanos. Designa las capacidades propias para crear nexos de convivencia en familia y en la sociedad.

Una vez seleccionadas las variables de estudio, se calcularon los tamaños de efecto y tamaño de efecto corregido para finalmente encontrar el tamaño de efecto global, realizando el cálculo de medidas repetidas. Posteriormente, se efectuaron pruebas de heterogeneidad y factores moderadores categóricos y continuos mediante pruebas estadísticas de seguimiento que se van a explicar a continuación.

Interpretación de los tamaños de efecto (TE):

Se interpretó la magnitud de los tamaños de efecto siguiendo criterios expertos (Afonso et al., 2024; Cohen, 1988; Durlak, 2009; Ellis, 2010). De acuerdo con ellos, no se siguió la costumbre de emplear los valores de referencia ($TE=0.2$ es pequeño, $TE=0.5$ es medio y $TE=0.8$ es grande) sugeridos por Cohen (1988). En su lugar se usó la equivalencia de los TE a valores tipificados Z , para expresarlos como unidades de ganancia o de diferencia percentil (Durlak, 2009).

Homogeneidad y sesgo:

Se aplicó estadísticos de homogeneidad (Q e I^2) y el test de Egger (Egger et al., 1997; Stuck et al., 1998) como prueba de riesgo de sesgo (si su valor $p < 0.1$, se supone evidencia de sesgo en los resultados del meta análisis en cuestión). En caso de detectarse posible sesgo, se revisó el comportamiento de los TE individuales de los estudios, mediante los gráficos de bosque y gráficos de embudo, buscando posibles casos extremos y teniendo en consideración que hubiera evidencia de heterogeneidad relevante (Q estadísticamente significativa junto a tendencias extremas de los TE individuales observadas en el gráfico de bosque respectivo más I^2 superior a 50%).

Complementariamente, se aplicó un análisis de sensibilidad incluyendo un meta análisis de estudios no afirmativos (estudios con TE estimados en la dirección contraria a lo esperado o no estadísticamente significativos y que por tanto serían los menos probables de ser publicados, en un escenario con sesgo) con la herramienta Metabias (<https://metabias.io/pubbias/>), según lo propuesto por Mathur (2024a, 2024b, 2024c) y Mathur y VanderWeele (2020), esto para identificar si los resultados del meta análisis correspondiente podían ser lo suficientemente robustos en un escenario de sesgo donde los estudios afirmativos (con TE estimados en la dirección deseada y resultados estadísticamente significativos) fueran dos veces más probables de ser publicados y en el peor caso de sesgo (si se favoreciera infinitamente la publicación de los resultados afirmativos).

Así mismo, en caso necesario, se utilizó la herramienta Meta-Essentials effect size data 1.5 para obtener un modelo de meta análisis ajustado por sesgo, mediante el procedimiento trim and fill (Duval y Tweedie, 2000; Shi y Lin, 2019).

Seguimiento a variables moderadoras:

Si se determinaba evidencia de heterogeneidad relevante en los resultados de algún meta análisis, se analizó la influencia de posibles variables moderadoras mediante ANOVA análogo / análisis subgrupos (moderadoras categóricas) y metaregresión (moderadoras continuas), mediante el software OpenMEE.

Software empleado:

Los cálculos de TE y sus respectivas varianzas se realizaron en una hoja de cálculo (WPS Office), con las fórmulas ya descritas. Los TE estimados (individuales y promedios ponderados), sus respectivos intervalos de confianza al 95%, los estadísticos de

homogeneidad y sesgo, se obtuvieron mediante el módulo MAJOR del paquete Jamovi versión 2.3.28 y el paquete OpenMEE. La elaboración de gráficos de bosque se realizó en OpenMEE. Los gráficos de embudo sobre el sesgo de publicación, se obtuvieron en Jamovi. Y como ya se adelantó, en caso necesario se usó la herramienta Metabias (<https://metabias.io/pubbias/>) para análisis de sensibilidad y Meta-Essentials effect size data 1.5 para el procedimiento trim and fill.

Capítulo IV

RESULTADOS

Posterior al proceso de selección y filtración de la información explicado en el capítulo anterior, se seleccionó para meta analizar un total de diez estudios, dentro de los cuales se compararon diferentes estrategias de entrenamiento físico, realizada en pacientes con diagnóstico de HTP; entre los diferentes estudios se analizó la intervención en entrenamiento de la fuerza, la resistencia aeróbica y el entrenamiento combinado que incluía ambas modalidades.

Además de los ejercicios físicos de fuerza y resistencia aeróbica, se incluyó el entrenamiento específico de la musculatura respiratoria como parte de la rehabilitación pulmonar instrumental, basada en ejercicios de entrenamiento de la fuerza inspiratoria, expansión pulmonar y de higiene bronquial.

Para evaluar la capacidad aeróbica durante el ejercicio en los estudios meta analizados, se han utilizado distintas pruebas de ergometría, midiendo además de la capacidad de ejercicio, otros parámetros como el consumo de oxígeno, la capacidad aeróbica entre otras. Pero estas pruebas son complejas, costosas y solo disponibles en algunos laboratorios de función pulmonar. Por este motivo, los distintos autores han incluido la 6mwt para evaluar la capacidad al esfuerzo durante el ejercicio, la cual es más sencilla y, sobre todo más asequible a todas las unidades de evaluación cardiorrespiratorias. Aunque se trata de una prueba para medir la capacidad aeróbica de los pacientes, sus resultados están directamente relacionados a la calidad de vida de las personas con HTP.

En este sentido, para realizar el metaanálisis, se identificaron en los diez estudios seleccionados un total de nueve variables, las cuales fueron: Pulso de O₂ pico, Ve/VCO₂ pico, VO₂ pico, Work Watts, VO₂ máx (%) previsto (%), 6MWD, Vitalidad, Salud mental, Función social. Las cuales se establecen de la siguiente manera. Para la medición de capacidad aeróbica: Pulso de O₂ pico, Ve/VCO₂ pico, VO₂ pico, Work Watts, VO₂ máx (%) previsto (%), 6MWD, y para la calidad de vida se evaluaron: La vitalidad, salud mental y la función social. En la tabla 11, se detallan los estudios incluidos para el metaanálisis y sus características, en la cual se exponen las variables meta analizadas y los tamaños de efecto para establecer diferencia estadística para establecer diferencia estadística ($p < 0.05$) y los

estadísticos Q_t e I^2 , los cuales, sirvieron como indicadores de heterogeneidad en el grupo de tamaños de efecto de los que se había obtenido cada tamaño de efecto promedio (en los casos en que I^2 fuese igual o superior a 75%, esto indicaba la existencia de alta heterogeneidad, la cual debía explicarse mediante el examen del efecto de posibles variables moderadoras, esto se realizó en los casos pertinentes mediante la prueba análoga de Anova, es decir calculando Q_B , esto para moderadores categóricos y para los continuos, mediante pruebas de regresión lineal simple ponderada.

Tabla 11

Revisión sistemática de estudios sobre efecto de los programas de entrenamiento sobre la capacidad aeróbica y calidad de vida en pacientes con hipertensión pulmonar evaluados a través de pruebas CPET

Autor/año	n	Grupos	Intervención	Grupo control	VARIABLES	Resultados
Fukui et al. (2016)	41 pacientes	Experimental: n = 17 Control: n = 24	Intervención: 12 semanas. Frecuencia: 3 veces por semana. Trabajo: entrenamiento combinado de fuerza (flexores, extensores, abductores y aductores del hombro) con método inercial.	Actividad diaria normal. Tratamiento farmacológico	Para medición de la capacidad aeróbica se realizó la ergoespirometría Pulso de O ₂ pico Ve/VCO ₂ pico VO ₂ Pico Work Watts VO ₂ máx (%) pre visto (%) La prueba de 6 minutos utilizó el protocolo Wilcoxon Rank Test 6MWD Para las variables de calidad de vida Vitalidad Salud mental Función social Se utilizó el cuestionario SF-36	No se encontraron diferencias significativas entre los grupos para ninguna característica inicial. En la semana 12, el consumo máximo de oxígeno (VO ₂), porcentaje previsto de VO ₂ máx (70.7±9.4% a 78.2±12.8%, p<0.01), la carga de trabajo máxima y el pulso de oxígeno mejoraron significativamente en el grupo de rehabilitación cardiaca (RC) en comparación con el grupo sin RC. Con una tendencia hacia la mejoría en la calidad de vida (CV) relacionada con la salud mental. Los síntomas de fuerza del cuádriceps e insuficiencia cardíaca (IC) (clase funcional de la OMS, 2.2-1.8, p = 0.01) mejoraron significativamente dentro del grupo de RC. Durante la RC, ningún paciente experimentó eventos adversos o deterioro de la IC derecha o hemodinámica confirmada mediante cateterismo.

Continúa en página siguiente.

Continuación de tabla 11 (viene de página anterior).

Autor/año	n	Grupos	Intervención	Grupo control	Variables	Resultados
Nagel et al. (2012)	35 pacientes: 17 mujeres 19 hombres	Experimental: medición pre y post programa de rehabilitación física Control n= 0	Intervención: 15 semanas. Frecuencia: 5 veces por semana. Las diferentes partes del programa fueron el entrenamiento de ergómetro de bicicleta a intervalos a bajas cargas de trabajo, caminar, entrenamiento respiratorio a 5 días / semana y entrenamiento con mancuernas de grupos musculares individuales con pesos bajos (500-1000 g). Los pacientes continuaron entrenando en casa durante al menos 30 minutos / día a los 5 días a la semana durante 12 semanas. Además del entrenamiento físico, los pacientes recibieron apoyo psicológico y realizaron entrenamiento mental ayudándoles a mejorar su percepción de las capacidades físicas individuales y los límites.	NA	Para medición de la capacidad aeróbica se realizó la ergoespirometría Pulso de O ₂ pico Ve/VCO ₂ pico VO ₂ Pico Work Watts La prueba de 6 minutos utilizó el protocolo Wilcoxon Rank Test 6MWD Variables de calidad de vida: Vitalidad Salud mental Función social Se utilizó el cuestionario SF-36	Todos los pacientes toleraron el entrenamiento con ejercicios sin eventos adversos graves. Los pacientes mejoraron significativamente la distancia media caminada en 6 minutos en comparación con la línea de base en 61±54 metros después de 3 semanas (p<0.001) y en 71±70 metros después de 15 semanas (p = 0.001). Las puntuaciones del cuestionario de calidad de vida, el consumo máximo de oxígeno y la carga de trabajo máxima. NT-proBNP mejoró significativamente después de 3 semanas de entrenamiento físico (p = 0.046). La tasa de supervivencia a 1 año fue del 97%, la tasa de supervivencia a 2 años fue del 94% y la supervivencia a 3 años del 86%, respectivamente.

Continúa en página siguiente.

Continuación de tabla 11 (viene de página anterior).

Autor/año	n	Grupos	Intervención	Grupo control	Variables	Resultados
Ehlken et al. (2016)	87 pacientes 54% mujeres, 56 ± 15 años, 84% clase funcional III / IV de la Organización Mundial de la Salud, 53% terapia combinada	Experimental: Grupo 1: Ejercicios n= 46. Grupo 2: Sin ejercicio, con tratamiento convencional n= 41. 87 pacientes con HTP y HP tromboembólica crónica inoperable (54% mujeres, 56 ± 15 años, 84% clase funcional III / IV de la OMS. La medicación se mantuvo sin cambios durante el período de estudio.	Intervención: 15 semanas las 3 primeras semanas en la clínica y 12 semanas en el hogar. Frecuencia ejercicio: 3 veces por semana para fuerza y 90 minutos al día en cicloergómetro, caminata Intensidad ejercicio: entrenamiento con ergómetro de ciclo de intervalo a bajas cargas de trabajo a los 7 días de la semana, caminata, entrenamiento con mancuernas de grupos musculares individuales con pesos bajos (500-1000 g) y entrenamiento respiratorio a los 5 días / semana. El entrenamiento continuó en casa con al menos 15 minutos / día a los 5 días a la semana durante las siguientes 12 semanas. Los pacientes recibieron también entrenamiento mental para mejorar su percepción de sus capacidades físicas individuales y límites. Se ofreció apoyo psicológico a todos los participantes.	Tratamiento farmacológico convencional y apoyo psicológico	Para medición de la capacidad aeróbica se realizó la Ergoespirometría Pulso de O ₂ pico VO ₂ Pico Work Watts La prueba de 6 minutos utilizó el protocolo Wilcoxon Rank Test 6MWD Las variables de calidad de vida no fueron medidas	Criterio de valoración primario: cambio en el consumo máximo de oxígeno VO ₂ máximo/kg mejoró significativamente en el grupo de entrenamiento con +3.1 ± 2.7 ml/min/kg (basal 13.3 ± 3.6 ml/min/kg; aumento medio relativo al valor basal +24.3%) vs. -0.2 ± 2.3 ml/min/kg (basal 12.7 ± 4.0 ml/min/kg; aumento medio relativo al valor basal +0.9%) en el grupo control (p < 0.001); En el grupo de entrenamiento, el 91.7% de los pacientes alcanzaron un EV máximo/kg de ≥11.5 ml/min/kg, en comparación con el grupo control con 50%. Después de 15 semanas de tratamiento, la 6mwt y el cambio en la carga de trabajo durante la CPET mejoraron significativamente en el entrenamiento en comparación con el grupo control (cambio corregido del grupo control: 6MWD +41 m, p = 0.001 y CPET +19 W, p < 0.001). Las subescalas limitaciones de rol debido a restricciones físicas, limitaciones de rol debido a restricciones emocionales y percepción general de salud, fueron significativas en tendencia en los datos originales, pero mostraron hallazgos inconsistentes en imputación múltiple.

Continúa en página siguiente.

Continuación de tabla 11 (viene de página anterior).

Autor/año	n	Grupos	Intervención	Grupo control	Variables	Resultados
Zöller et al. (2016)	9 pacientes niños y adolescentes (edad media 15.2 ± 3.8 años) con HAP de bajo riesgo (definida como cociente medio de presión arterial pulmonar a sistémica <0.75 ; Clase funcional I y II de la OMS).	Experimental: medición pre y post programa de rehabilitación física Control: $n=0$	Intervención: 16 semanas. Frecuencia: 6 veces por semana. Tiempo: 50 min. Intensidad ejercicio: entrenamiento con ergómetro de ciclo de intervalo a bajas cargas de trabajo (20 – 25 Watts). Entrenamiento para tono muscular mancuernas de grupos musculares individuales. La cantidad y calidad del entrenamiento en el hogar y el bienestar de los pacientes fueron supervisados por llamadas telefónicas periódicas y cuestionarios en línea.	NA	Para medición de la capacidad aeróbica se realizó la Ergoespirometría Al inicio y al final de la semana 16 Pulso de O ₂ pico Ve/VCO ₂ pico VO ₂ Pico La prueba de 6 minutos utilizo el protocolo Wilcoxon Rank Test 6MWD Las variables de calidad de vida no fueron medidas	No hubo cambios significativos en el VO ₂ máximo al inicio del estudio 1682.3 (± 569), después de entrenamiento 1692.3 (± 505) ml ($p = 0.84$). El consumo en el umbral anaeróbico mejoró un 8,1% de 1307.8 (± 417) a 1406.4 (± 418) ml ($p = 0.028$). El entrenamiento físico tuvo efectos notables sobre la competencia cronotrópica. FCM aumentó significativamente de (177.6 \pm 13.6) a (184.4 \pm 11.2) LPM, ($p = 0.009$). La puntuación del valor del componente físico, mostró un aumento después del entrenamiento del 14.9% (absoluto 5.5 ± 8.2) y alcanzaron niveles normales casi relacionados con la edad. La puntuación del resumen del componente mental ya estaba en un nivel normal antes del entrenamiento e incluso ligeramente mejorado después del entrenamiento en un 6.9% (absoluto 2.5 ± 6.4).

Continúa en la página siguiente.

Continuación de tabla 11 (viene de página anterior).

Autor/año	n	Grupos	Intervención	Grupo control	Variables	Resultados
Chan et al. (2013)	23 pacientes	Experimental: n=23	Intervención: 10 meses. Frecuencia: 3 veces por semana. Tiempo: 30 - 45 minutos.	Tratamiento farmacológico convencional y apoyo psicológico	Para medición de la capacidad aeróbica se realizó la ergoespirometría al inicio y al final de la semana 16 Ve/VCO ₂ pico VO ₂ Pico	Después de 10 semanas de intervención, los pacientes del grupo de ejercicio demostraron una mejoría en la distancia de 6MWD (56 ± 45 m), aumento del tiempo hasta la intolerancia al ejercicio (9.1 ± 3.001 min; p = 0.26), y WR máximo (23 ± 004 W).
	Mujeres edad, 54 a 11 años; IMC, 31.7 kg/m ²	Grupo 1: Ejercicios n= 10 Grupo 2: Sin ejercicio, con tratamiento convencional n= 13.	Intensidad: 75 -80% de watts en cinta rodante. Programa de ejercicio aeróbico diez semanas de caminata rápida en cinta rodante.		La prueba de 6 minutos utilizó el protocolo Wilcoxon Rank Test 6MWD Las variables de calidad de vida no fueron medidas	El análisis de los datos confirmó que los pacientes en el grupo control no participaron en actividad adicional durante el período de 10 semanas, con un total similar de MET-min/semana reportada al inicio y 10 semanas en este grupo (1.335 ± 1.297 vs. 1.633 ± 1.418 MET-min, p = 0.247). En contraste, el grupo de ejercicio reportó significativamente más actividad realizada después de AET (1.137 ± 1.226 vs. 3.009 ± 1.799 MET-min, p = 0.002). Los pacientes asistieron a 28 ± 2 sesiones y se ejercitaron durante 1.081 ± 92 minutos en el transcurso de 10 semanas.

Continúa en la página siguiente.

Continuación de página 11 (viene de la página anterior).

Autor/año	n	Grupos	Intervención	Grupo control	Variables	Resultados
Fox et al. (2011)	22 Pacientes	Experimental: n= 22 grupo 1: trabajo de contra resistencia y aeróbico n= 11 grupo 2: n= 11 (continuas actividades de la vida diaria normal y medicamento)	Intervención: 15 semanas. 3 semanas en el hospital y 12 semanas seguimiento en el hogar, 3 veces por semana, en promedio 1 hora cada sesión Intensidad: el ejercicio fue de acuerdo con la tolerancia cardiaca del paciente, (para lograr el 60% a 80% de la FC máxima de CPET). Se permitió descanso en una silla según fuera necesario. Se proporcionó oxígeno suplementario para sujetos con desaturación durante el ejercicio ($SpO_2 \leq a 90\%$). El PRC consistió en dos bloques de 6 semanas. <u>Primer bloque</u> : hacían entrenamiento a intervalos con caminata en cinta rodante, ciclismo y escalada. <u>Segundo bloque</u> : hacían períodos más largos de ejercicio aeróbico continuo, con entrenamiento de resistencia por escalada, ejercicios de brazos / piernas sin apoyo, con y sin mancuernas (0.5 a 1 kg), y apoyo del cuerpo sobre una silla.	Los pacientes continuaron con sus actividades de la vida diaria normal y medicamentos habituales también con apoyo psicológico según fuera necesario y se les dio aliento a lo largo del programa	Para medición de la capacidad aeróbica se realizó la ergoespirometría Pulso de O ₂ pico Ve/VCO ₂ pico VO ₂ Pico Work Watts La prueba de 6 minutos se utilizó como una evaluación de la capacidad aeróbica sub máxima Para las variables de calidad de vida Vitalidad Salud mental Función social No fueron evaluadas en el estudio.	Puntos finales primarios Los pacientes en el grupo de rehabilitación mostraron mejora en ambos criterios de valoración primarios. La 6MWD aumentó 32 m en el grupo de rehabilitación en comparación con un deterioro de 26 m en el grupo control ($p = 0.003$). El VO ₂ máximo aumentó en el grupo de rehabilitación de 1,1 ml/ kg l min, frente a una ligera disminución en el grupo de control 0.51 mL kg/ min. ($p = 0.02$). En un análisis dentro del grupo de control la 6MWD de los pacientes disminuyó significativamente (prueba pareada de Mann-Whitney: $p= 0.01$), en contra parte hubo un aumento significativo de la 6mwt en el grupo de rehabilitación (prueba pareada de Mann-Whitney: $p= 0.026$).

Continúa en página siguiente.

Continuación de tabla 11 (viene de página anterior).

Autor/año	n	Grupos	Intervención	Grupo control	Variables	Resultados
Mereles et al. (2006)	30 pacientes	Experimental: n= 30. grupo 1: trabajo de contra resistencia y aeróbico n= 15 grupo 2: n= 15 (continuas actividades de la vida diaria normal y medicamentos.	Intervención: 15 semanas. 3 semanas en el hospital y 12 semanas seguimiento en el hogar, 7 veces por semana con un tiempo promedio de 1 hora cada sesión. Intensidad: entrenamiento de ergómetro de bicicleta de intervalo con una carga de trabajo menor durante 1/2 minutos y una mayor carga de trabajo durante 1 minuto (por ejemplo, 20 a 35 W) durante 10 a 25 min/día, correspondiente al 60% al 80% de la frecuencia cardíaca que habían alcanzado durante el consumo máximo de oxígeno en la prueba de esfuerzo inicial. Cinco días a la semana, 30 minutos de entrenamiento con mancuernas de grupos musculares individuales con bajo peso (500 a 1000 g) y 30 minutos de entrenamiento respiratorio.	Pacientes en grupo control recibieron un programa de rehabilitación común basado en una nutrición saludable, fisioterapia como masajes, inhalación, asesoramiento y relajación muscular sin ejercicio y entrenamiento respiratorio, pero se les permitió realizar actividades diarias como de costumbre.	Para medición de la capacidad aeróbica se realizó ergoespirometría Ve/VCO ₂ pico VO ₂ Pico Work Watts VO ₂ máx (%) previsto (%) La prueba de caminata de 6 minutos se llevó a cabo en condiciones estandarizadas y por investigadores que fueron cegados a los datos clínicos y asignación grupal de los pacientes. Para las variables de calidad de vida Vitalidad Salud mental, se utilizó el cuestionario SF-36 que consta de 36 ítems que representan 8 subescalas.	Después de 3 semanas de tratamiento, la distancia a pie de 6 minutos El aumento fue significativamente mayor en la formación primaria grupo (85±56 m) que en el grupo control p= 0.0003. Después de 15 semanas, la distancia caminada en 6 minutos disminuyó en el grupo control (-15±54 m), mientras que el grupo de entrenamiento reveló una mejora adicional (96±61) metros; p= 0.0001. La diferencia de medias entre los grupos fue de 111 metros (IC del 95%, 65 a 139; p= 0.001). El ejercicio y el entrenamiento respiratorio mejoraron significativamente el componente físico (p= 0.013) y mental (p= 0.027) las puntuaciones de suma de la escala y las puntuaciones de la subescala para el funcionamiento físico (p= 0.018), el rol físico (p= 0.003), la salud mental (p= 0.017), y vitalidad (p= 0.001) en comparación con el grupo control.

Continúa en página siguiente.

Continuación de tabla 11 (viene de página anterior).

Autor/año	n	Grupos	Intervención	Grupo control	Variables	Resultados
Grünig et al. (2012)	183 Pacientes	Experimental: n= 183 Con HTP. Medición pre y post programa de rehabilitación Grupo control n= 0	Intervención: 15 semanas. 3 semanas en el hospital y 12 semanas seguimiento en el hogar, 7 veces por semana con un tiempo promedio de 1.5 horas distribuidos a lo largo del día Intensidad: El entrenamiento consistió en un entrenamiento de ergómetro de bicicleta de intervalo con una carga de trabajo bajas de 10 a 60 Watts A los 7 días, caminata, 30 minutos de entrenamiento con mancuernas con pesos individuales con baja pesas (500 a 1000 g) y se incorpora entrenamiento respiratorio.	NA	Para medición de la capacidad aeróbica se realizó la ergoespirometría Pulso de O ₂ pico VO ₂ Pico Work Watts. La prueba de 6 minutos utilizó el protocolo Wilcoxon Rank Test Las variables de calidad de vida: Vitalidad Salud mental Función social No fueron evaluadas en el estudio	En comparación con el valor basal, la media ± DE 6MWD aumentó significativamente después de 3 (68±46 m; p<0.001) y 15 semanas (78±49.5 m; p<0.001). El consumo máximo medio de oxígeno, el consumo máximo de oxígeno en porcentaje del valor previsto y el pulso máximo medio de oxígeno de todos los pacientes aumentaron significativamente desde el inicio hasta las 3 semanas y las 15 semanas. Después de 3 semanas de entrenamiento físico, la frecuencia cardíaca media, la presión arterial diastólica media y la presión arterial pulmonar sistólica media en reposo se redujeron significativamente. Los no respondedores se han definido como pacientes que no mejoraron la 6mwt después de 3 o 15 semanas de entrenamiento físico en >5% en comparación con el inicio o pacientes con una disminución de la 6mwt; 26 de los 183 pacientes (14%) fueron clasificados como no respondedores. Las razones de la rehabilitación no efectiva fueron las infecciones respiratorias y los problemas ortopédicos (hinchazón de la rodilla debido a artrosis de rodilla, que llevaron a la no adhesión al programa de entrenamiento).

Continúa en página siguiente.

Continuación de tabla 11 (viene de página anterior).

Autor/año	n	Grupos	Intervención	Grupo control	Variables	Resultados
Nagel et al. (2021)	43 pacientes	Experimental: n= 43	Intervención: 15 semanas. 4 a 7 veces por semana con un tiempo promedio de 1 hora cada sesión	Los pacientes continuaron con sus actividades de la vida diaria normal y medicamentos habituales.	Para medición de la capacidad aeróbica se realizó la ergoespirometría Pulso de O ₂ pico VO ₂ Pico Work Watts.	El VO ₂ máximo en el grupo de entrenamiento aumentó en 216.0 ± 123.0 ml/min, frente a 13.5 ± 157.2 ml/min en el grupo control (diferencia media entre entrenamiento vs control 203 mL/min; IC 95%: 112–293 ml/min).
	53% mujeres, 79% clase funcional III/IV de la Organización Mundial de la Salud, 58% terapia combinada, 42% oxígeno terapia suplementaria	grupo 1: trabajo de resistencia y aeróbico n= 24 grupo 2: n= 19 (continúa actividades de la vida diaria normal y medicamentos).	Intensidad: Ejercicios físicos de baja intensidad continua en el grupo de ejercicio. No se especifica el tipo de ejercicio, ni las cargas de trabajo a las que fueron sometidos los participantes		La prueba de 6 minutos utilizó el protocolo Wilcoxon Rank Test Las variables de calidad de vida: Vitalidad Salud mental Función social No fueron evaluadas en el estudio.	El VO ₂ máximo por kg aumentó en 2.9 ± 1.8 ml/min/kg en el grupo de entrenamiento versus 0.5 ± 2.8 ml/min/kg en el grupo control (diferencia media entrenamiento vs. control 2.4 ml/min/kg; IC 95%: 0.9–3.9 ml/min/kg). El pulso de oxígeno mejoró en el grupo de entrenamiento en 0.76 ± 0.82 mL/latido vs. 0.29 ± 1,1 ml/latido (diferencia media entrenamiento vs. control 0.46 ml/latido; IC del 95%: -0.18 a 1.1 ml/latido).
						La 6MWD mejoró en el grupo de entrenamiento en (26 ± 51 m) vs. un desmejoramiento de (-9 ± 51 m) en el grupo control con una diferencia entre grupos de 35.1 m (IC 95%: 0.7–69.5). Además, el entrenamiento físico mejoró significativamente el gasto cardíaco y la resistencia vascular pulmonar en reposo.

Continúa en página siguiente.

Continuación de tabla 11 (viene de página anterior).

Autor/año	n	Grupos	Intervención	Grupo control	Variables	Resultados
Grünig et al. (2011)	58 Pacientes Con HTP	Experimental: n= 58 Medición pre y post programa de rehabilitación física y respiratoria Grupo control n= 0	Intervención: 15 semanas. 3 semanas en el hospital con entrenamiento respiratorio y 24 + 12 semanas de seguimiento en el hogar, 5 veces por semana con un tiempo promedio de 40 - 60 minutos. Intensidad: entrenamiento en ergómetro de bicicleta de intervalo con cargas de trabajo bajas dependiendo de carga de Watts obtenida en la prueba previa. El entrenamiento de cargas se realizó con mancuernas con pesos individuales con pesas (500 a 1000 g) y siguió entrenamiento respiratorio.	NA	Para medición de la capacidad aeróbica se realizó ergoespirometría Pulso de O ₂ pico Ve/VCO ₂ pico VO ₂ Pico Work Watts VO ₂ máx (%) previsto (%) La prueba de 6 minutos utilizó el protocolo Wilcoxon Rank Test 6MWD Para las variables de calidad de vida Vitalidad Salud mental Función social Se utilizó el cuestionario SF-36	En la semana 15, los resultados de la prueba de caminata de 6 minutos mejoraron significativamente en comparación con la línea de base (en 84 ± 49 m, <i>p</i> < 0.001). Las puntuaciones de CV, la clase funcional de la OMS (de 2.9 ± 0.5 a 2.6 ± 0.6, <i>p</i> < 0.01). Las puntuaciones de la subescala para el funcionamiento físico (<i>p</i> = 0.018), rol físico (<i>p</i> = 0.003), percepción general de la salud (<i>p</i> = 0.05), vitalidad (<i>p</i> = 0.001), funcionamiento social (<i>p</i> = 0.002), rol salud emocional (<i>p</i> = 0.014) y mental (<i>p</i> = 0.017). El consumo máximo de oxígeno (de 12.5 ± 3.0 a 14.6 ± 3.9 ml/min/kg, <i>p</i> < 0.001), la frecuencia cardíaca en reposo (de 75 ± 12 a 61 ± 18 latidos/min, <i>p</i> < 0.001) y carga de trabajo máxima (de 65 ± 21 a 80 ± 25 W, <i>p</i> < 0.001). La escala Borg se mantuvo sin cambios, aunque se alcanzaron mayores puntuaciones durante el ejercicio. Otros hallazgos, el entrenamiento respiratorio redujo significativamente la frecuencia cardíaca en reposo y mejoró los parámetros de calidad de vida. La supervivencia a 1 y 2 años fue del 100 y 95%, respectivamente.

Continúa en página siguiente.

Continuación de tabla 11 (viene de página anterior).

Autor/año	n	Grupos	Intervención	Grupo control	Variables	Resultados
Becker-Grünig et al. (2013)	20 Pacientes 16 mujeres 4 hombres, presión arterial pulmonar media 60 ± 23 mm Hg	Experimental: n= 20 Medición pre y post programa de rehabilitación física y respiratoria Grupo control n= 0	Intervención: 15 semanas. 3 semanas en el hospital con entrenamiento respiratorio y 12 semanas de seguimiento en el hogar, 7 veces por semana con un tiempo promedio de 1 a 1: 30 minutos continuos o en intervalos a lo largo del día. Intensidad: el entrenamiento consistió en un entrenamiento de ergómetro de bicicleta de intervalo con una carga de trabajo bajas dependiendo de carga de 10 a 60 Watts. El entrenamiento de cargas se realizó con mancuernas con pesos individualizado para cada paciente. Aquellos pacientes que necesitaban oxígeno terapia ya en reposo permanecieron con oxígeno suplementario a lo largo de todo el programa de entrenamiento. Hubo apoyo psicológico.	NA	Para medición de la capacidad aeróbica se realizó la ergoespirometría Pulso de O ₂ pico VO ₂ Pico Work Watts La prueba de 6 minutos utilizó el protocolo Wilcoxon Rank Test 6mwt Para las variables de calidad de vida Vitalidad Salud mental Función social Se utilizó el cuestionario SF-36	El entrenamiento físico mejoró significativamente la carga máxima de trabajo durante las pruebas de esfuerzo cardiopulmonar desde el inicio a las 3 semanas ($p= 0.012$ a $p= 0.003$) en la semana 15. El consumo máximo de oxígeno, así como el VO ₂ máximo por kg de peso corporal aumentaron de manera significativa después de la 3 semana ($p = 0.066$ y $p = 0.063$) respectivamente y después de 15 semanas continuó siendo significativo ($p=0.002$ y $p=0.008$). La 6MWD mejoró significativamente la media en un 63±47 metros después de la 3 semana ($p= 0.001$) y en 67±59 metros después de 15 semanas ($p= 0.001$). Las puntuaciones no mejoraron significativamente con el entrenamiento con ejercicios, excepto en una subescala "dolor corporal" con mejoría significativa limítrofe ($p= 0.05$). Las tasas de supervivencia a 1 y 2 años fueron del 100%, la tasa de supervivencia sin trasplante fue del 100% después de 1 año y del 93% después de 2 años.

Notas: NA: no aplica; IC: intervalos de confianza.

En la tabla 12 se muestra la evaluación de la calidad metodológica de cada estudio según la escala adaptada de TESTEX (Smart et al., 2015).

Tabla 12

Evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos en el metaanálisis según la escala de TESTEX

Estudio	Criterios de la escala TESTEX	Puntos
Fukui et al. (2016)	1.Criterios de elegibilidad claros y se cumplen (si); 2. Métodos de aleatorización descritos y definidos (si); 3. Grupos sin diferencia estadística en el pretest (si) ; 4. Más del 85% de los participantes terminaron el estudio (si); 5. Se reportan los eventos adversos para cada grupo (si); 6. Se reporta la asistencia a las sesiones completadas por los participantes que terminaron el estudio (no); 7. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la variable dependiente principal (si); 8. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la (s) variable(s) secundaria(s) (si); 9. Se reportan los resultados de variabilidad de la variable dependiente (si); 10. Se reporta el nivel de actividad física del grupo control (no)	8/10
Nagel et al. (2012)	1.Criterios de elegibilidad claros y se cumplen (si); 2. Métodos de aleatorización descritos y definidos (si); 3. Grupos sin diferencia estadística en el pretest (si) ; 4. Mas del 85% de los participantes terminaron el estudio (no); 5. Se reportan los eventos adversos para cada grupo (si); 6. Se reporta la asistencia a las sesiones completadas por los participantes que terminaron el estudio (no); 7. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la variable dependiente principal (si); 8. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la (s) variable(s) secundaria(s) (si); 9. Se reportan los resultados de variabilidad de la variable dependiente (si); 10. Se reporta el nivel de actividad física del grupo control (no)	7/10
Ehlken et al. (2016)	1.Criterios de elegibilidad claros y se cumplen (si); 2. Métodos de aleatorización descritos y definidos (si); 3. Grupos sin diferencia estadística en el pretest (si) ; 4. Más del 85% de los participantes terminaron el estudio (si); 5. Se reportan los eventos adversos para cada grupo (no); 6. Se reporta la asistencia a las sesiones completadas por los participantes que terminaron el estudio (no); 7. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la variable dependiente principal (si); 8. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la (s) variable(s) secundaria(s) (si); 9. Se reportan los resultados de variabilidad de la variable dependiente (si); 10. Se reporta el nivel de actividad física del grupo control (no)	7/10
Zöllner et al. (2016)	1.Criterios de elegibilidad claros y se cumplen (si); 2. Métodos de aleatorización descritos y definidos (no); 3. Grupos sin diferencia estadística en el pretest (si) ; 4. Más del 85% de los participantes terminaron el estudio (si); 5. Se reportan los eventos adversos para cada grupo (no); 6. Se reporta la asistencia a las sesiones completadas por los participantes que terminaron el estudio (no); 7. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la variable dependiente principal (si); 8. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la (s) variable(s) secundaria(s) (si); 9. Se reportan los resultados de variabilidad de la variable dependiente (si); 10. Se reporta el nivel de actividad física del grupo control (no).	7/10

Continúa en página siguiente.

Continuación de tabla 12 (viene de página anterior).

Estudio	Criterios de la escala TESTEX	Puntos
Chan et al. (2013)	1.Criterios de elegibilidad claros y se cumplen (si); 2. Métodos de aleatorización descritos y definidos (si); 3. Grupos sin diferencia estadística en el pretest (si) ; 4. Más del 85% de los participantes terminaron el estudio (no); 5. Se reportan los eventos adversos para cada grupo (si); 6. Se reporta la asistencia a las sesiones completadas por los participantes que terminaron el estudio (no); 7. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la variable dependiente principal (si); 8. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la (s) variable(s) secundaria(s) (si); 9. Se reportan los resultados de variabilidad de la variable dependiente (no); 10. Se reporta el nivel de actividad física del grupo control (no)	7/10
Fox et al. (2011)	1.Criterios de elegibilidad claros y se cumplen (si); 2. Métodos de aleatorización descritos y definidos (si); 3. Grupos sin diferencia estadística en el pretest (si) ; 4. Más del 85% de los participantes terminaron el estudio (si); 5. Se reportan los eventos adversos para cada grupo (no); 6. Se reporta la asistencia a las sesiones completadas por los participantes que terminaron el estudio (no); 7. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la variable dependiente principal (si); 8. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la (s) variable(s) secundaria(s) (si); 9. Se reportan los resultados de variabilidad de la variable dependiente (si); 10. Se reporta el nivel de actividad física del grupo control (no)	7/10
Mereles et al. (2006)	1.Criterios de elegibilidad claros y se cumplen (si); 2. Métodos de aleatorización descritos y definidos (si); 3. Grupos sin diferencia estadística en el pretest (si) ; 4. Más del 85% de los participantes terminaron el estudio (no); 5. Se reportan los eventos adversos para cada grupo (si); 6. Se reporta la asistencia a las sesiones completadas por los participantes que terminaron el estudio (no); 7. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la variable dependiente principal (si); 8. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la (s) variable(s) secundaria(s) (si); 9. Se reportan los resultados de variabilidad de la variable dependiente (si); 10. Se reporta el nivel de actividad física del grupo control (no)	8/10
Grünig et al. (2012)	1.Criterios de elegibilidad claros y se cumplen (si); 2. Métodos de aleatorización descritos y definidos (si); 3. Grupos sin diferencia estadística en el pretest (si) ; 4. Más del 85% de los participantes terminaron el estudio (si); 5. Se reportan los eventos adversos para cada grupo (si); 6. Se reporta la asistencia a las sesiones completadas por los participantes que terminaron el estudio (no); 7. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la variable dependiente principal (si); 8. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la (s) variable(s) secundaria(s) (si); 9. Se reportan los resultados de variabilidad de la variable dependiente (si); 10. Se reporta el nivel de actividad física del grupo control (no)	8/10
Nagel et al. (2021)	1.Criterios de elegibilidad claros y se cumplen (si); 2. Métodos de aleatorización descritos y definidos (si); 3. Grupos sin diferencia estadística en el pretest (si) ; 4. Más del 85% de los participantes terminaron el estudio (si); 5. Se reportan los eventos adversos para cada grupo (no); 6. Se reporta la asistencia a las sesiones completadas por los participantes que terminaron el estudio (si); 7. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la variable dependiente principal (si); 8. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la (s) variable(s) secundaria(s) (si); 9. Se reportan los resultados de variabilidad de la variable dependiente (si); 10. Se reporta el nivel de actividad física del grupo control (NA)	8/10

Continuación de tabla 12 (viene de página anterior).

Estudio	Criterios de la escala TESTEX	Puntos
Grünig et al. (2011)	1.Criterios de elegibilidad claros y se cumplen (si); 2. Métodos de aleatorización descritos y definidos (si); 3. Grupos sin diferencia estadística en el pretest (si) ; 4. Más del 85% de los participantes terminaron el estudio (si); 5. Se reportan los eventos adversos para cada grupo (si); 6. Se reporta la asistencia a las sesiones completadas por los participantes que terminaron el estudio (si); 7. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la variable dependiente principal (si); 8. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la (s) variable(s) secundaria(s) (si); 9. Se reportan los resultados de variabilidad de la variable dependiente (si); 10. Se reporta el nivel de actividad física del grupo control (NA).	9/10
Becker-Grünig et al. (2013)	1.Criterios de elegibilidad claros y se cumplen (si); 2. Métodos de aleatorización descritos y definidos (no); 3. Grupos sin diferencia estadística en el pretest (si) ; 4. Más del 85% de los participantes terminaron el estudio (si); 5. Se reportan los eventos adversos para cada grupo (no); 6. Se reporta la asistencia a las sesiones completadas por los participantes que terminaron el estudio (no); 7. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la variable dependiente principal (si); 8. Se reporta análisis estadístico entre grupos para la (s) variable(s) secundaria(s) (si); 9. Se reportan los resultados de variabilidad de la variable dependiente (si); 10. Se reporta el nivel de actividad física del grupo control (NA).	5/10

En la tabla 12, se observan fortalezas metodológicas en común de los estudios, como en los criterios de elegibilidad para la investigación (criterio 1), además de que todos reportan el análisis estadístico entre grupos para la variable dependiente principal (criterio 7).

En cuanto a las deficiencias metodológicas, tres estudios no describieron los métodos utilizados para la aleatorización (criterios 3), además, dos estudios no terminaron con al menos el 85% de los participantes (criterio 4) y solo un estudio reporta la asistencia a las sesiones completadas por los participantes (criterio 6). También se evidenció deficiencias en un estudio que cuenta con grupo control, ya que no reportan nivel de actividad física (criterio 10), además de que cinco estudios no cuentan con esta característica (grupo control), por lo que no aplica asignar puntaje en relación a este criterio.

Resultados de los metaanálisis

A continuación, se presentan los principales resultados estadísticos del metaanálisis realizado con el análisis de efectos aleatorios, correspondientes al efecto de los programas de rehabilitación física, acerca de la capacidad aeróbica y calidad de vida en pacientes con hipertensión pulmonar evaluados a través de pruebas de ejercicio cardio pulmonar (CEPT). En la tabla 13, se resumen los resultados del metaanálisis del intragrupo (pre y post) de los grupos experimentales.

Tabla 13

Resumen de meta análisis intragrupos (post - pre). Datos de grupos que realizaron rehabilitación con ejercicio físico

VD	k	TEpp	EE	IC 95% confianza		Q	I ²	Egger (p)
				Inf.	Sup.			
Pulso O ₂ pico	8	0.21	0.06	0.10	0.32	18.70 (p=0.009)	0%	p=0.021
Ve/VCO ₂ pico	7	0.06	0.14	-0.21	0.33	17.25 (p=0.008)	58.64%	p=0.086
VO ₂ pico	11	0.62	0.10	0.43	0.82	26.14 (p=0.004)	59.08%	p=0.245
Work Watts	9	0.70	0.08	0.55	0.85	16.36 (p=0.037)	26.77%	p=0.001
VO ₂ máx (%) previsto (%)	4	1.11	0.53	0.07	2.16	13.27 (p=0.004)	93.75%	p=0.003
6MWD	10	0.67	0.11	0.44	0.89	24.30 (p=0.004)	67.9%	p=0.137
Vitalidad	5	0.47	0.23	0.01	0.92	15.50 (p=0.004)	82.2%	p=0.182
Salud mental	5	0.22	0.11	0.01	0.44	5.06 (p=0.281)	26.16%	p=0.847
Función social	4	0.26	0.10	0.06	0.46	2.95 (p=0.400)	14.18%	p=0.099

Notas. TE: tamaño de efecto. TEpp: tamaño de efecto promedio ponderado. k: cantidad de TE meta analizados. Se aplicó el meta análisis con modelo de efectos aleatorios de máxima verosimilitud restringida.

Tabla 14

Resumen de meta análisis intragrupos (post - pre). Datos de grupos control

VD	k	TEpp	EE	IC 95% confianza		Q	I ²	Egger (p)
				Inf.	Sup.			
Pulso O ₂ pico	4	0.06	0.10	-0.14	0.26	0.15 (p=0.985)	0%	p=0.983
Ve/VCO ₂ pico	4	-0.04	0.12	-0.28	0.20	0.67 (p=0.879)	0%	p=0.626
VO ₂ pico	6	-0.01	0.09	-0.18	0.16	1.93 (p=0.858)	0%	p=0.738
Work Watts	5	-0.03	0.09	-0.21	0.16	4.18 (p=0.383)	0.01	p=0.289
VO ₂ máx (%) previsto (%)	3	0.35	0.21	-0.05	0.75	3.75 (p=0.153)	44.94%	p=0.053
6MWD	6	-0.11	0.09	-0.29	0.06	7.04 (p=0.218)	0%	p=0.148
Vitalidad ^a	2	-0.26	0.16	-0.58	0.06	7.16 (p=0.007)	86.03%	p=0.007
Salud mental ^b	1	-0.36	0.21	-0.77	0.06	---	---	---
Función social ^b	1	0	0.20	-0.40	0.40	---	---	---

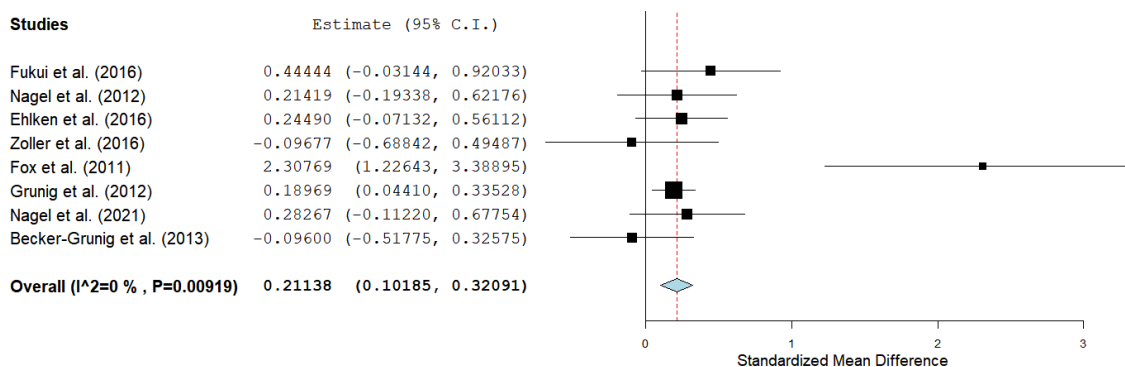
Notas. TE: tamaño de efecto. TEpp: tamaño de efecto promedio ponderado. k: cantidad de TE meta analizados. Se aplicó el meta análisis con modelo de efectos aleatorios de máxima verosimilitud restringida, salvo que se indique otro modelo. ^a: se corrió modelo de efectos fijos. ^b: se reporta el único TE que se pudo calcular para esta variable.

Resultados de los efectos en pulso de O₂ pico:

En la tabla 13 se observa que en el meta análisis de los efectos de la rehabilitación con ejercicio físico en pacientes con hipertensión pulmonar, sobre el pulso de O₂ pico, hay evidencias de mejora en esta variable. Pero, el resultado de la prueba de Egger ($p=0.021$) sugiere que estos hallazgos pueden tener sesgo (más adelante se profundizará en este detalle). No obstante, en la tabla 14 y figura 12 se muestra que los grupos controles correspondientes (solo en cuatro de los estudios con datos de pulso de O₂ pico, había grupo de control), no tuvieron *TE* distinto de cero, lo cual indica que no hay evidencia de la influencia de alguna variable extraña en los resultados de esos estudios, respaldando así la validez interna de los hallazgos del meta análisis aplicado con los datos de los grupos que se ejercitaron (sobre el papel de los grupos de control y la validez interna de experimentos, ver Shear y Briggs, 2024; Thomas et al., 2023; William, 2024).

Figura 11

Gráfico de bosque de grupos de ejercicio. Meta análisis de efecto de rehabilitación física en el pulso de O₂ pico. Pacientes con hipertensión pulmonar



Observando la figura 11 se evidencia que solo dos (Fox et al., 2011; Grünig et al., 2012) de los ocho estudios que pudieron meta analizarse con datos de pulso de O₂ pico, tuvieron *TE* diferentes de cero con 95% de confianza, manifestando en ambos casos mejora en esa variable. Sin embargo, uno de esos estudios (Fox et al., 2011) tuvo un efecto extremo de aumento del pulso de O₂ pico. En la figura 27.1, se observa cómo este mismo efecto individual es el que genera el aparente sesgo. Lo anterior se verifica al realizarse de nuevo el metaanálisis excluyendo los datos de Fox et al. (2011), obteniéndose nuevamente un

efecto global distinto de cero y que manifiesta mejora en el pulso de O₂ pico ($TE_{pp}=0.19$; $EE=0.06$; IC 95%: 0.08, 0.30) pero sin alerta de sesgo (Egger $p=0.808$) ni heterogeneidad relevante ($Q=4.11$; $p=0.662$; $I^2=0\%$). Este procedimiento demuestra que el sesgo aparente señalado por el test de Egger, puede explicarse en términos de heterogeneidad que es introducida por el estudio de Fox et al. (2011), cuya remoción no afecta de forma relevante (significancia estadística y dirección de los resultados) al meta análisis. Por tanto, además, no es adecuado realizar un análisis de seguimiento de posibles variables moderadoras para este primer meta análisis, dado que su heterogeneidad se explicaría por el resultado mostrado en Fox et al. (2011).

Cabe mencionar que en casos de meta análisis con pocos estudios (menos de 10), como el caso ya mencionado del meta análisis de los datos de pulso de O₂ pico (8 estudios), los métodos de regresión para detección de sesgo (como el test de Egger), pueden dar como resultado falsos positivos y falsos negativos con relativa frecuencia (Macaskill et al., 2001; Palma y Delgado, 2006; Sterne et al., 2001; Sterne et al., 2000). Por tanto, para tener mayor claridad en estos resultados y sin remover al estudio de Fox et al. (2011), se procedió a realizar un análisis de sensibilidad siguiendo los procedimientos e indicaciones de Mathur (2024a, 2024b, 2024c) y Mathur y VanderWeele (2020). En la figura 13 y resultados de la prueba de sensibilidad (ver notas de esta figura) se observa que el TE global estimado para el efecto del ejercicio en el pulso de O₂ pico, es robusto para enfrentar un escenario de sesgo donde los estudios afirmativos fueran dos veces más probables de publicar (modelo ajustado $TE=0.2$; 95% IC: 0.04, 0.37). Pero no sería robusto para el peor escenario de sesgo posible (modelo ajustado $TE=0.19$; 95% IC: -0.021, 0.4).

Por tanto, se concluye como resultado definitivo de este primer meta análisis, que el ejercicio físico realizado para la rehabilitación de pacientes con hipertensión pulmonar, favorece su resultado de pulso de O₂ pico (modelo ajustado por sesgo $TE=0.2$; 95% IC: 0.04, 0.37), a diferencia de lo observado en grupos de pacientes que no se ejercitan ($TE=0.06$; 95% IC: -0.14, 0.26), significando esto que quienes se ejercitaron tuvieron una ganancia percentil estadísticamente significativa de 7.93% en el pulso de O₂ pico, mientras que los que no hacían ejercicio tendieron a aumentar 2.39% en esta variable pero no significativamente. Más adelante, en el apartado de discusión, se profundizará en la relevancia de estos hallazgos.

Figura 12

Gráfico de bosque de grupos control. Meta análisis de efecto de rehabilitación física en el pulso de O₂ pico. Pacientes con hipertensión pulmonar

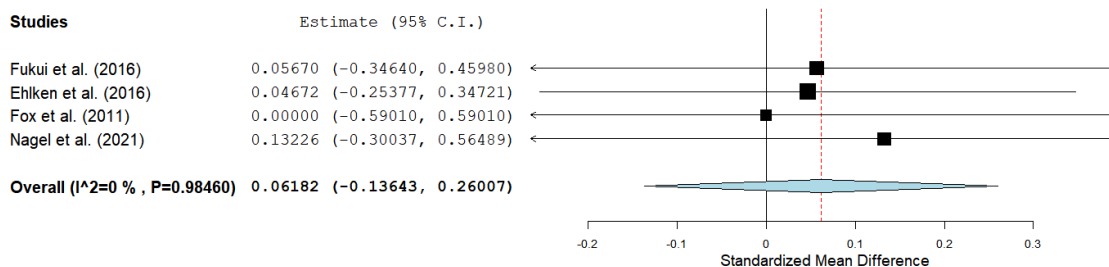
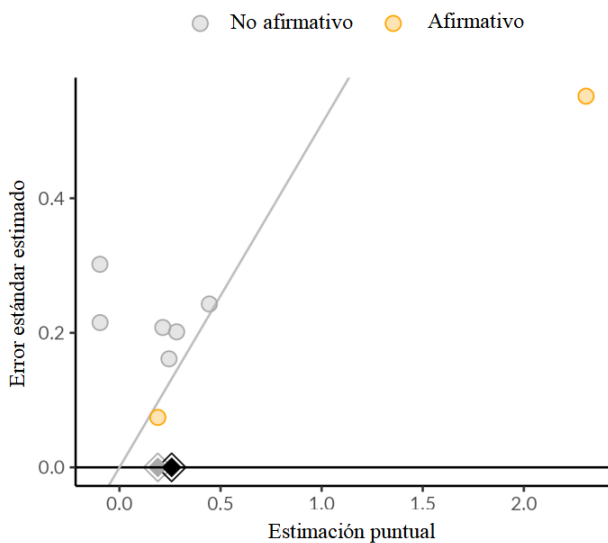


Figura 13

Gráfico de embudo de significancia. Meta análisis de efecto de rehabilitación física en el pulso de O₂ pico. Pacientes con hipertensión pulmonar



Notas. La estimación de TE entre solo estudios no afirmativos (rombo gris) representa una estimación corregida bajo el sesgo de publicación del peor de los casos que favorece los resultados afirmativos (es decir, aquellos con estimaciones positivas y valores de *p* significativos). Si el diamante gris representa un tamaño del efecto insignificante o si es mucho más pequeño que la estimación agrupada entre todos los estudios (diamante negro), esto sugiere que el metanálisis puede no ser sólido ante un sesgo de publicación extremo. Modelo ajustado del meta análisis para el escenario de sesgo donde es dos veces más probable que se publiquen los estudios afirmativos: TE=0.2; 95% IC= 0.04, 0.37. Modelo ajustado del meta análisis para el peor escenario de sesgo donde es infinitamente más probable que se publiquen los estudios afirmativos: TE=0.19; 95% IC= -0.021, 0.4.

Resultados de los efectos en V_e/VCO_2 pico:

Según los resultados mostrados en la tabla 13, el ejercicio físico realizado como rehabilitación para pacientes con hipertensión pulmonar, no tuvo efecto distinto de cero con 95% de confianza sobre el V_e/VCO_2 pico. De acuerdo con lo que se aprecia en la figura 14, solo uno (Grünig et al., 2011) de los siete estudios que se pudo meta analizar en esta variable, tuvo *TE* distinto de cero, indicando un aumento significativo del V_e/VCO_2 pico. De los demás estudios, cuatro (Chan et al., 2013; Fukui et al., 2016; Nagel et al., 2012; Mereles et al., 2006) tuvieron efectos negativos que indican disminución en esta variable, aunque no fueron estadísticamente significativos, mientras que los otros dos (Fox et al., 2011; Zöllner et al., 2016), tuvieron efectos positivos, pero teniendo como valor probable al cero, por lo que tampoco fueron significativos. Por tanto, aunque se observa (tabla 13) heterogeneidad en estos resultados, al observar la figura 14 resulta evidente que esto se explicaría por el resultado del estudio de Grünig et al. (2011). Por tanto, no es adecuado realizar un análisis de seguimiento de posibles variables moderadoras para este meta análisis.

Figura 14

Gráfico de bosque de grupos de ejercicio. Meta análisis de efecto de rehabilitación física en el V_e/VCO_2 pico. Pacientes con hipertensión pulmonar

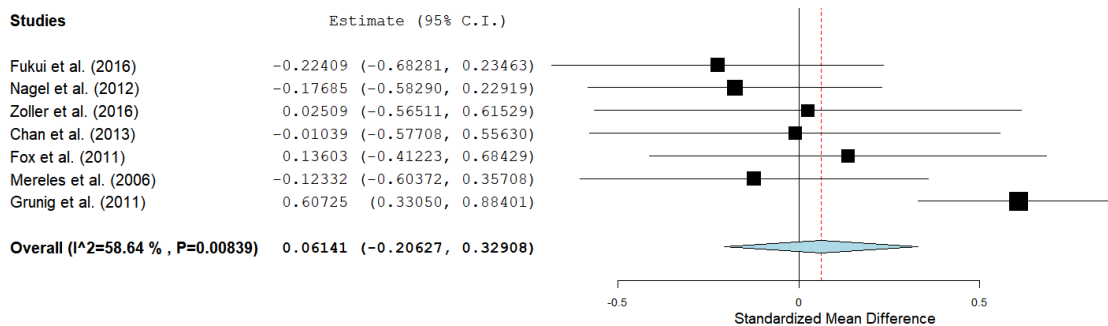
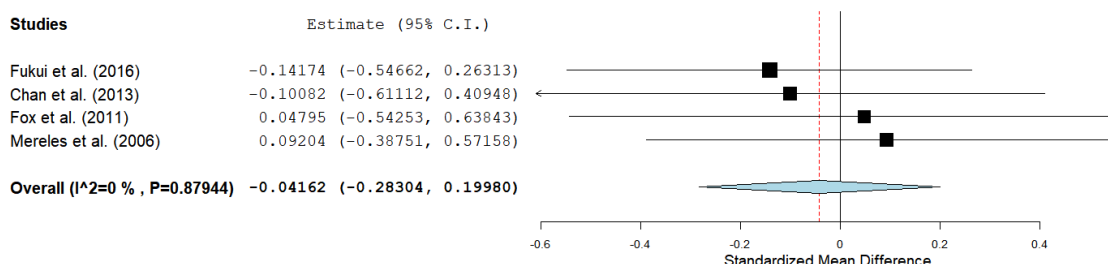


Figura 15

Gráfico de bosque de grupos control. Meta análisis de efecto de rehabilitación física en el V_e/VCO_2 pico. Pacientes con hipertensión pulmonar



Vale mencionar que ninguno de los grupos controles (solo se reportaron datos de cuatro de los estudios; ver figura 15 y tabla 14) tuvo efecto distinto de cero con 95% de confianza. Por tanto, su V_e/VCO_2 pico no se vio afectado, según lo esperado al no ser grupos que recibieran ejercicio físico.

En síntesis, los grupos de ejercicio tuvieron una ganancia percentil en V_e/VCO_2 pico de 2.39%, no significativa estadísticamente, mientras que los grupos de control tuvieron en promedio una disminución percentil de 1.6% en esta variable, aunque tampoco fue estadísticamente significativa. Estos resultados se profundizarán más adelante en el apartado de discusión.

Resultados de los efectos en VO_2 pico:

En cuanto al meta análisis de los efectos del ejercicio en el VO_2 pico (ver tabla 13 y figura 16), el ejercicio físico tuvo efecto positivo y distinto de cero con 95% de confianza, indicando aumento del VO_2 pico en los pacientes que se ejercitaron (ganancia percentil de 23.24%), mientras que quienes no realizaron ejercicio (ver tabla 14 y figura 17) como rehabilitación para su condición de hipertensión pulmonar, no tuvieron cambios estadísticamente significativos (de hecho, ninguno de los seis grupos controles que se pudo examinar, tuvo efectos distintos de cero). Dado que en el meta análisis de los grupos de ejercicio se observó heterogeneidad que podría ser relevante, se realizarán análisis de seguimiento de posibles variables moderadoras para estos resultados.

Figura 16

Gráfico de bosque de grupos de ejercicio. Meta análisis de efecto de rehabilitación física en el VO₂ pico. Pacientes con hipertensión pulmonar

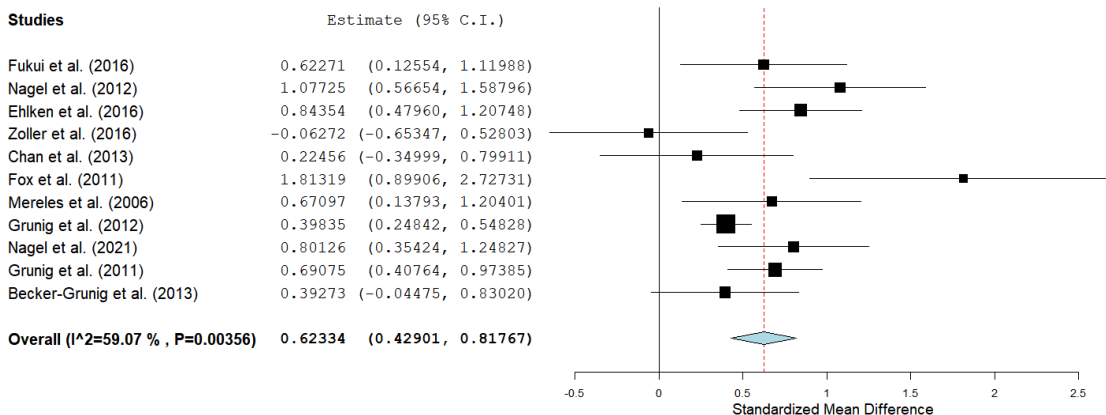
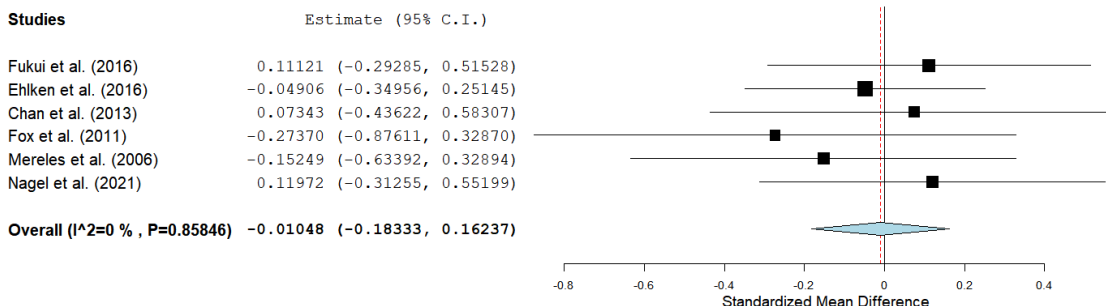


Figura 17

Gráfico de bosque de grupos control. Meta análisis de efecto de rehabilitación física en el VO₂ pico. Pacientes con hipertensión pulmonar



Resultados de los efectos en work Watts:

Como se muestra en la tabla 13 y figura 18, el ejercicio de rehabilitación tuvo efecto positivo y distinto de cero, indicando aumento en work Watts de 25.80% (ganancia percentil). Así mismo, los controles no tuvieron efecto distinto de cero con 95% de confianza, indicando que la variable se mantuvo estable en los pacientes que no se ejercitaron (como se observa en la figura 19, ninguno de los cinco grupos controles que se pudo examinar tuvo cambios estadísticamente significativos).

No obstante, se debe tener cautela con la interpretación de estos hallazgos pues en el meta análisis de los grupos de ejercicio, se observó evidencia de sesgo (Egger $p=0.001$; ver tabla 13 y figura 27.4) y posible heterogeneidad relevante. Al revisar la figura 18, es evidente que el sesgo y la heterogeneidad podrían explicarse por los resultados extremos de los estudios de Fox et al. (2011) y Mereles et al. (2006) que tuvieron ganancias percentiles de 48.42% y 41.15% respectivamente. Para corroborar lo planteado, al volver a realizar el meta análisis removiendo a Fox et al. (2011), se mantuvo el efecto positivo y distinto de cero ($TE=0.65$; 95% IC: 0.52, 0.78), eliminándose la evidencia de heterogeneidad ($Q=8.03$, $p=0.330$; $I^2=10.68\%$), pero aún evidenciando sesgo (Egger $p=0.039$). Entonces, al remover también el estudio de Mereles et al. (2006) se obtuvo nuevamente efecto positivo y distinto de cero ($TE=0.61$; 95% IC: 0.50, 0.72), sin evidencia de heterogeneidad ($Q=3.51$, $p=0.743$; $I^2=0\%$) y sin sesgo (Egger $p=0.220$). Es claro entonces que el sesgo detectado en el meta análisis inicial, con los nueve estudios que reportaron work watts, sería un falso positivo explicándose por heterogeneidad que aportan los estudios de Fox et al. (2011) y Mereles et al. (2006). Se requerirá, por tanto, de hacer análisis de posibles variables moderadoras de estos resultados.

Figura 18

Gráfico de bosque de grupos de ejercicio. Meta análisis de efecto de rehabilitación física en Work Watts. Pacientes con hipertensión pulmonar

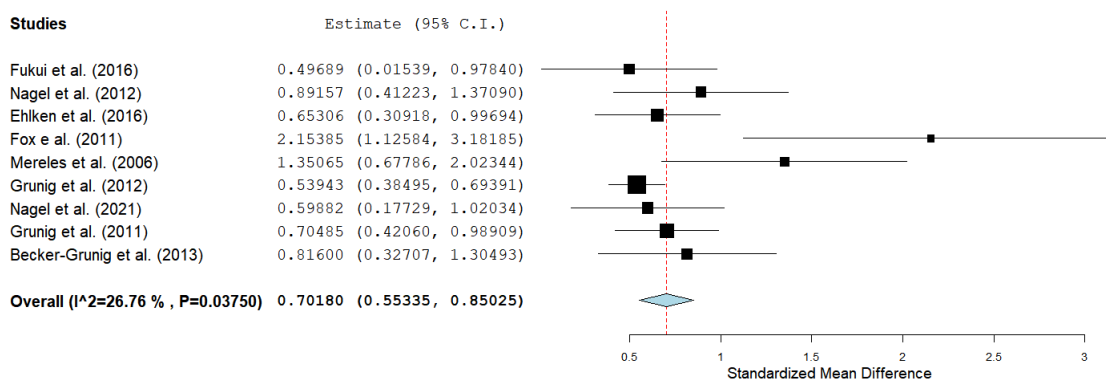
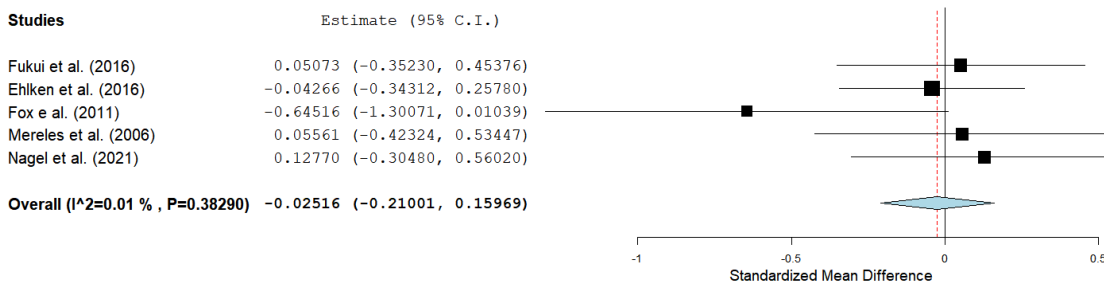


Figura 19

Gráfico de bosque de grupos control. Meta análisis de efecto de rehabilitación física en Work Watts. Pacientes con hipertensión pulmonar

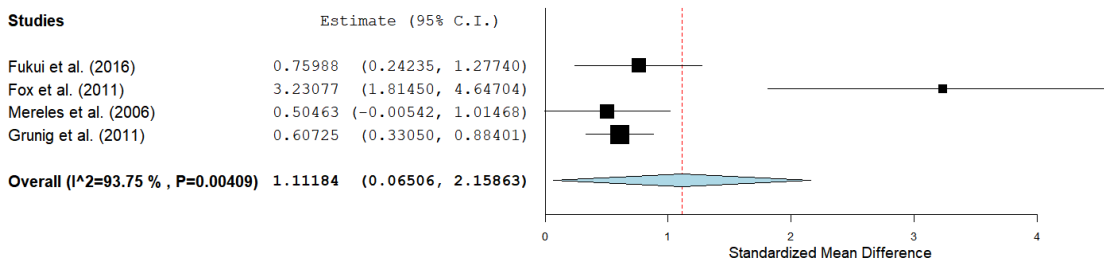


Resultados de los efectos en VO₂máx (%) previsto (%):

En el caso del meta análisis del efecto del ejercicio de rehabilitación sobre el VO₂máx (%) previsto (%), como se muestra en la tabla 13 y figura 20, se encontró efecto positivo y distinto de cero, con 95% de confianza, lo cual indica aumento de esta variable de 36.65% (ganancia percentil) en los pacientes de hipertensión pulmonar que se ejercitaron. Así mismo, los controles en promedio no tuvieron efecto distinto de cero (ver tabla 14 y figura 21), indicando que la variable se mantuvo estable en los pacientes que no se ejercitaron.

Figura 20

Gráfico de bosque de grupos de ejercicio. Meta análisis de efecto de rehabilitación física en VO₂máx (%) previsto (%). Pacientes con hipertensión pulmonar

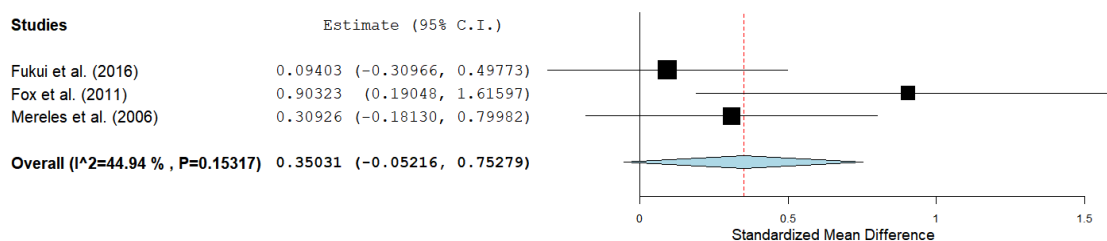


Pero debe tenerse en cuenta que de los tres grupos controles que se pudo examinar, en dos de ellos no hubo cambios en la variable, pero el grupo control de Fox et al. (2011), sí tuvo efecto distinto de cero, indicando aumento de la variable en ese grupo. Esto implica que el efecto de aumento significativo observado en los pacientes de ese mismo estudio que se ejercitaron (ver figura 20), no podría atribuirse solo al ejercicio realizado, sino que alguna

otra variable ajena al mismo, podría haber afectado a la variable dependiente (Shear y Briggs, 2024; Thomas et al., 2023; William, 2024). Además, este grupo experimental tuvo el *TE* de mayor magnitud (figura 20), pudiendo ser la causa de la heterogeneidad observada en ese meta análisis ($Q=13.27$, $p=0.004$), su alta inconsistencia ($I^2=93.75\%$) y sesgo (Egger $p=0.003$ y figura 27.5). Para comprobar esto, se volvió a correr el meta análisis de grupos de ejercicio, pero removiendo los datos de Fox et al. (2011) y se obtuvo efecto positivo y distinto de cero ($TE=0.62$; 95% IC: 0.40, 0.84), sin evidencia de heterogeneidad ($Q=0.48$, $p=0.785$; $I^2=0\%$) y sin sesgo (Egger $p=0.910$). Por lo tanto, este es el resultado definitivo de este quinto meta análisis, verificándose aumento en el $VO_{2\text{máx}}$ (%) previsto (%) de 23.24% atribuible al ejercicio y sin evidencia del concurso de alguna variable que pudiera moderar estos resultados.

Figura 21

Gráfico de bosque de grupos control. Meta análisis de efecto de rehabilitación física en $VO_{2\text{máx}}$ (%) previsto (%). Pacientes con hipertensión pulmonar



Resultados de los efectos en 6MWD:

Según se observa en la tabla 13 y figura 22, en el caso del meta análisis del efecto del ejercicio de rehabilitación sobre la distancia en caminata de 6 minutos (6MWD), se encontró efecto positivo y distinto de cero, con 95% de confianza, que indica aumento de 24.86% (ganancia percentil) en esta variable, en los pacientes que se ejercitaron. Además, los pacientes que no se ejercitaron (controles) no mostraron cambio significativo (ver figura 23). Sin embargo, vale mencionar que de los seis grupos control que se pudo analizar, el control del estudio de Fox et al. (2011) fue el único que tuvo un cambio significativo que en este caso consistió en disminución de 6MWD.

A diferencia de lo sucedido en el meta análisis del efecto del ejercicio en VO₂máx (%) previsto (%), en el presente caso no se requiere remover al estudio de Fox et al. (2011) pues, aunque su grupo control cambió significativamente en 6MWD, esa variación no consistió en una mejora sino lo contrario, pudiendo explicarse esa disminución en esta variable, por aspectos de la condición de salud de estos pacientes que no se ejercitaban (esto se profundizará en el apartado de discusión más adelante).

Por otro lado, se observó evidencia de heterogeneidad relevante (tabla 13), por lo que se realizará análisis de seguimiento de posibles variables moderadoras.

Figura 22

Gráfico de bosque de grupos de ejercicio. Meta análisis de efecto de rehabilitación física en 6MWD. Pacientes con hipertensión pulmonar

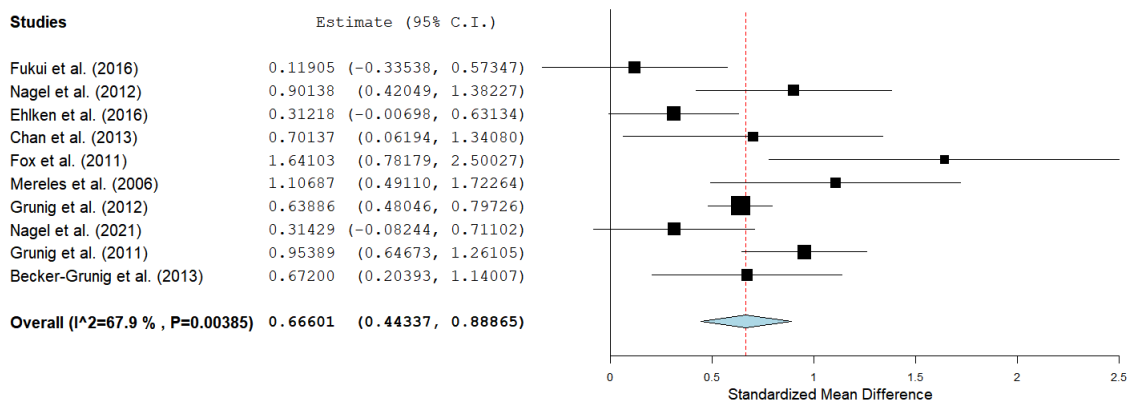
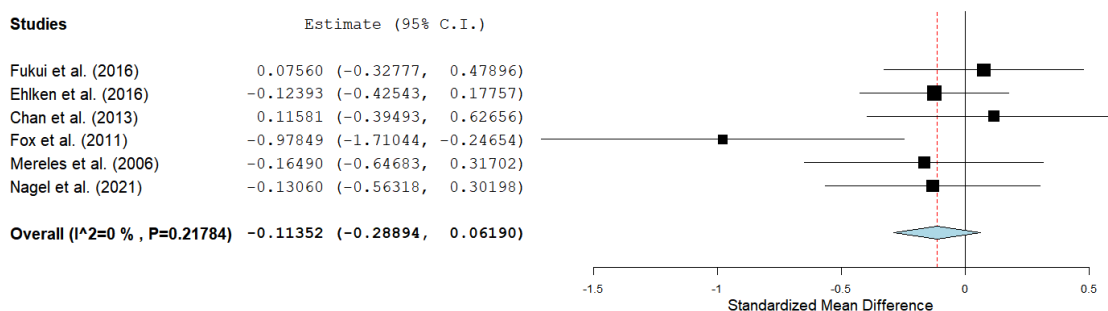


Figura 23

Gráfico de bosque de grupos control. Meta análisis de efecto de rehabilitación física en 6MWD. Pacientes con hipertensión pulmonar

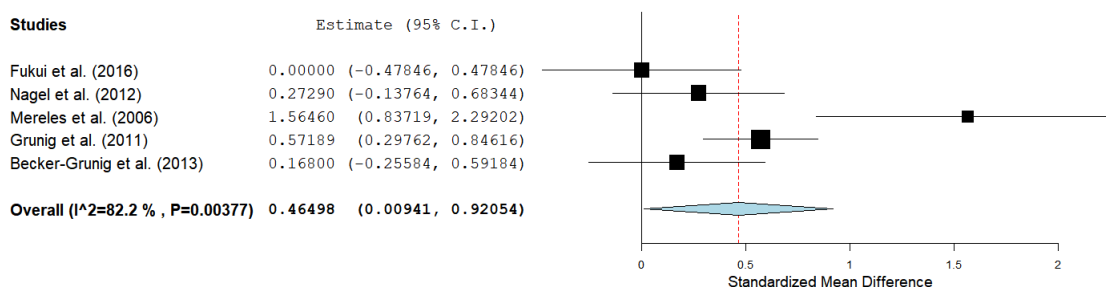


Resultados de los efectos en vitalidad:

Con respecto al meta análisis de efectos del ejercicio en la percepción de vitalidad en los pacientes de hipertensión pulmonar, se aprecia en la tabla 13 y figura 24, efecto positivo y distinto de cero, con 95% de confianza, indicando aumento de 18.08% en esta variable. No se observó evidencia de sesgo (tabla 13 y figura 28.1), aunque sí se evidenció heterogeneidad relevante ($Q=15.50$, $p=0.004$, $I^2=82.2\%$), por lo que será necesario examinar posibles variables moderadoras de estos hallazgos.

Figura 24

Gráfico de bosque de grupos de ejercicio. Meta análisis de efecto de rehabilitación física en vitalidad. Pacientes con hipertensión pulmonar



Solo dos estudios (Fukui et al., 2016; Mereles et al., 2006) reportaron datos de grupos control que funcionaban para calcular TE y sus respectivos intervalos de 95% de confianza. En el caso de Fukui et al. (2016), los controles disminuyeron significativamente su percepción de vitalidad ($TE=-0.64$ [95% IC=-1.07, -0.22]), mientras que el grupo control de Mereles et al. (2006), no tuvo cambios significativos ($TE=0.24$ [95% IC=-0.25, 0.72]). Como se aprecia en la tabla 14, en promedio ambos tuvieron un TE global cuyo valor probable es igual a cero, con 95% de confianza.

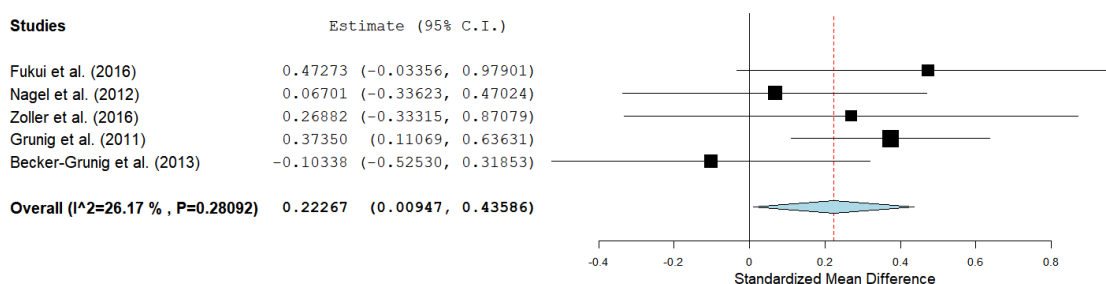
Resultados de los efectos en salud mental:

En cuanto a los resultados del meta análisis del efecto del ejercicio en la percepción de salud mental de los pacientes, se observó (tabla 13 y figura 25), efecto positivo y distinto de cero, con 95% de confianza, que indica aumento en la percepción de salud mental en los pacientes que se ejercitaron. Ese cambio corresponde a 8.71% de ganancia percentil en esta variable.

No se evidenció heterogeneidad ni sesgo (figura 28.2), por lo que no será necesario analizar posibles variables moderadoras de estos resultados.

Figura 25

Gráfico de bosque de grupos de ejercicio. Meta análisis de efecto de rehabilitación física en salud mental. Pacientes con hipertensión pulmonar



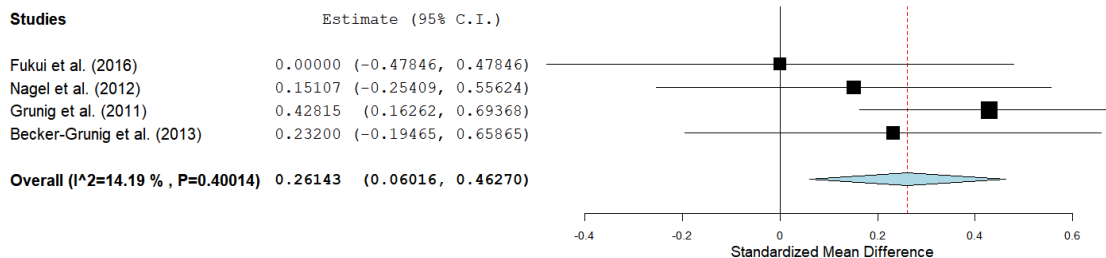
Con respecto a resultados de grupos de control, solo el estudio de Fukui et al. (2016), reportó información suficiente de un grupo de control, para calcular *TE* e intervalos de 95% de confianza. En este caso, los pacientes controles no tuvieron cambio significativo en su percepción de salud mental ($TE=-0.36$ [95% IC=-0.77, 0.06]).

Resultados de los efectos en función social:

Los resultados del metaanálisis del efecto del ejercicio en la percepción de función social de los pacientes, mostraron (tabla 13 y figura 26), efecto positivo y distinto de cero, con 95% de confianza, indicando aumento en la percepción de función social en los pacientes que hicieron ejercicio. Este cambio corresponde a una ganancia percentil de 10.26% en esta variable, atribuible al ejercicio. Además, no se tuvo evidencia de heterogeneidad ni de sesgo, por lo que tampoco se requerirá de analizar posibles variables moderadoras de estos hallazgos.

Figura 26

Gráfico de bosque de grupos de ejercicio. Meta análisis de efecto de rehabilitación física en función social. Pacientes con hipertensión pulmonar

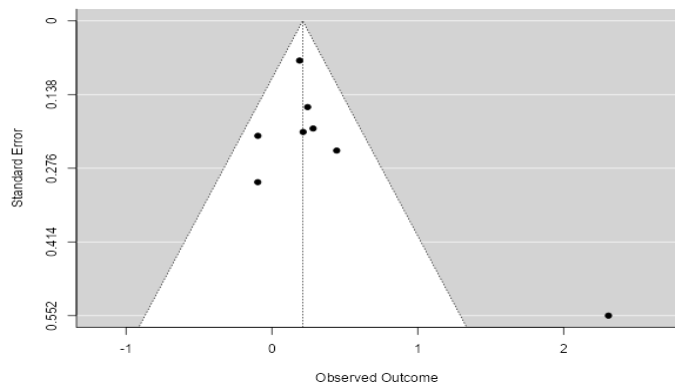


En cuanto a los resultados de grupos de control, solo el estudio de Fukui et al. (2016), reportó información suficiente de un grupo de control, para calcular TE e intervalos de 95% de confianza. En este caso, los pacientes controles no mostraron cambios en su percepción de función social ($TE=0$ [95% IC=-0.4, 0.4]).

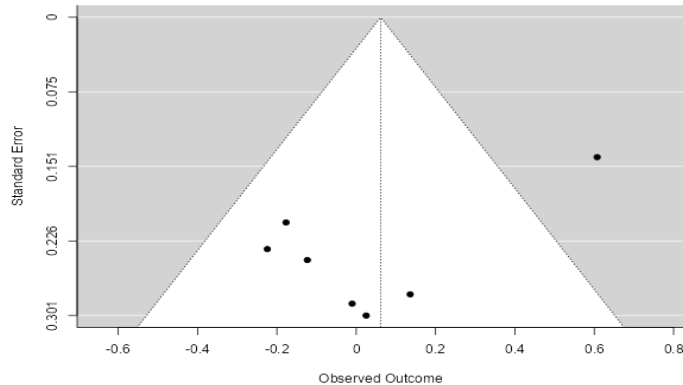
Figura 27

Gráficos de embudo de meta análisis de variables de capacidad aeróbica

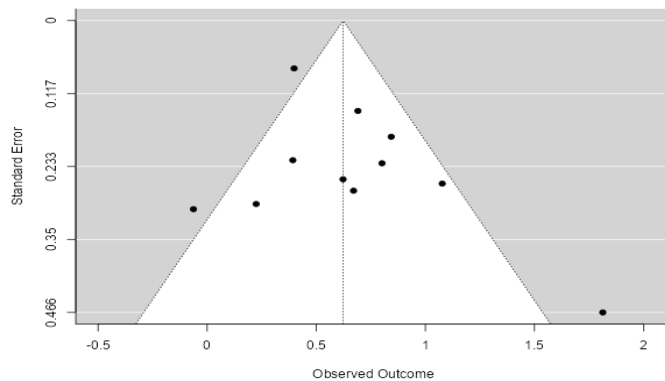
27.1. Pulso O₂ pico



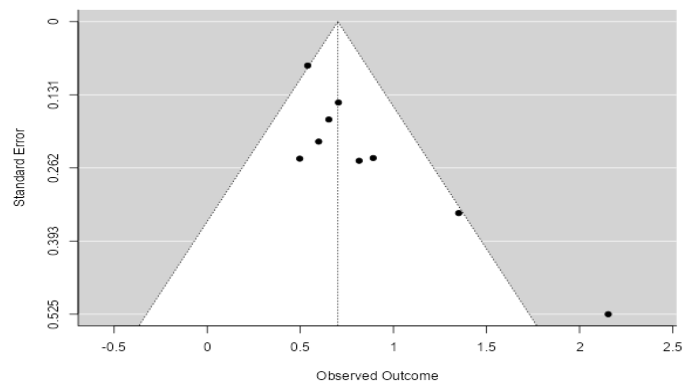
27.2. Ve/VCO₂ pico



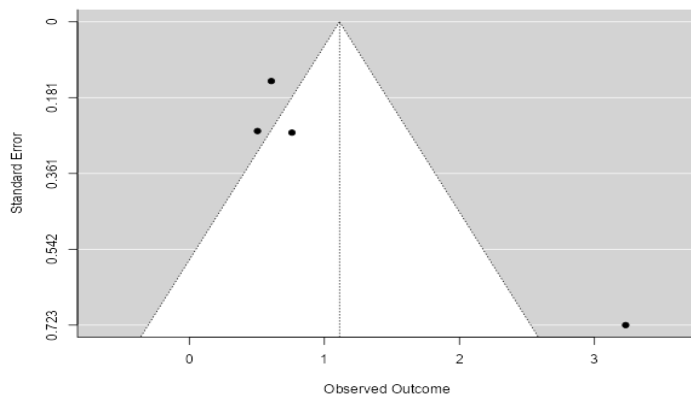
27.3. VO₂ pico



27.4. Work Watts



27.5. VO₂ máx. (%) previsto (%)



27.6. 6MWD

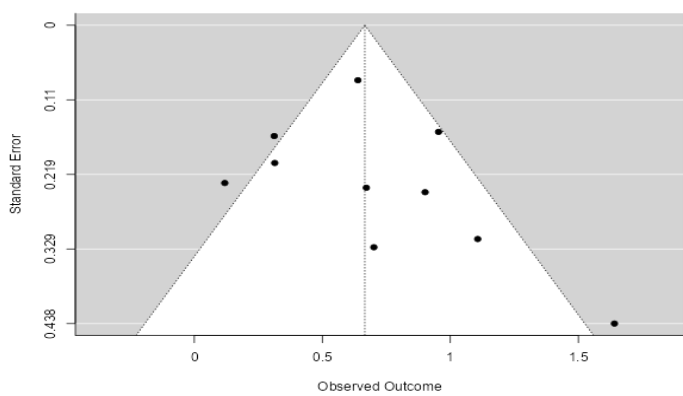
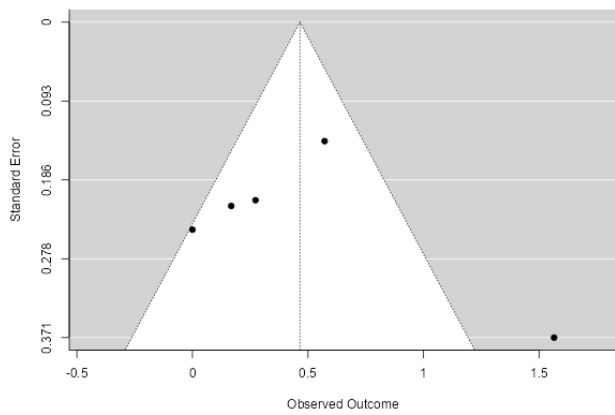


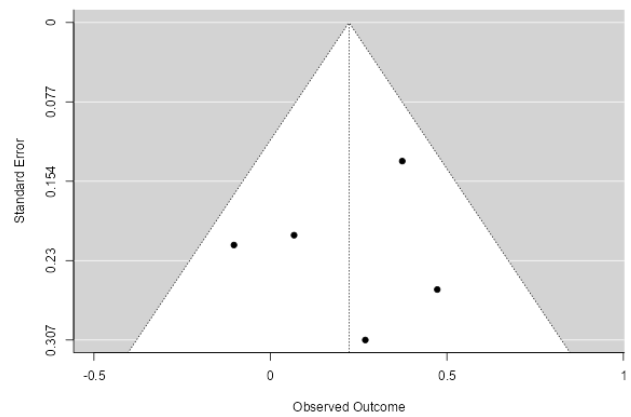
Figura 28

Gráficos de embudo de meta análisis de variables de calidad de vida

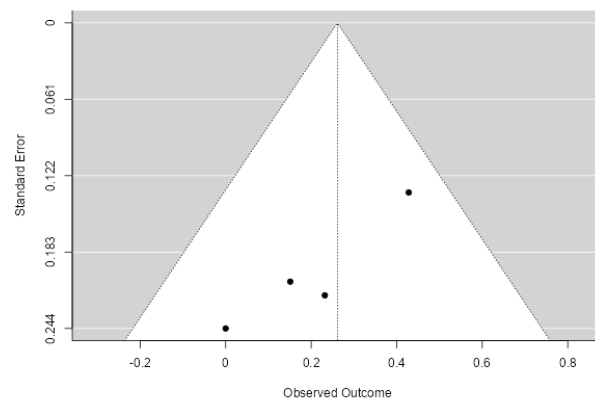
28.1. Vitalidad



28.2. Salud mental



28.3. Función social



Resultados del análisis de seguimiento de variables moderadoras:

Según lo mencionado previamente, se realizó análisis de seguimiento de posibles variables moderadoras de los resultados de los meta análisis de los efectos del ejercicio sobre el VO₂ pico, Work Watts, distancia recorrida en prueba de caminata de 6 min (6MWD) y percepción subjetiva de vitalidad. En la tabla 15 se resumen los resultados de metaregresión que se aplicó para valorar el efecto moderador de variables continuas.

Tabla 15

Resumen de metaregresión. Características moderadoras del efecto del ejercicio en pacientes con hipertensión pulmonar

Variable dependiente	Variable moderadora	k	Beta	EE	IC 95% confianza	
					Inf.	Sup.
VO ₂ pico	<i>Semanas de ejercicio</i>	11	0.021	0.022	-0.022	0.064
	<i>Días por semana de ejercicio</i>	11	-0.095	0.048	-0.188	-0.002
	<i>Edad (grupo experimental)</i>	11	0.018	0.008	0.002	0.033
	<i>Duración (min) sesión</i>	9	0.003	0.008	-0.012	0.018
Work Watts	<i>Semanas de ejercicio</i>	9	0.018	0.009	-0.001	0.037
	<i>Días por semana de ejercicio</i>	9	-0.026	0.050	-0.124	0.072
	<i>Edad (grupo experimental)</i>	9	-0.010	0.014	-0.038	0.018
	<i>Duración (min) sesión</i>	7	0.008	0.006	-0.003	0.019
6MWD	<i>Semanas de ejercicio</i>	10	0.004	0.030	-0.056	0.063
	<i>Días por semana de ejercicio</i>	10	0.029	0.069	-0.106	0.164
	<i>Edad (grupo experimental)</i>	10	-0.026	0.017	-0.059	0.006
	<i>Duración (min) sesión</i>	8	0.010	0.004	0.003	0.018
Vitalidad	<i>Semanas de ejercicio</i>	5	0.195	0.203	-0.204	0.593
	<i>Días por semana de ejercicio</i>	5	0.188	0.160	-0.126	0.501
	<i>Edad (grupo experimental)</i>	5	-0.034	0.025	-0.083	0.014
	<i>Duración (min) sesión</i>	4	0.004	0.022	-0.039	0.046

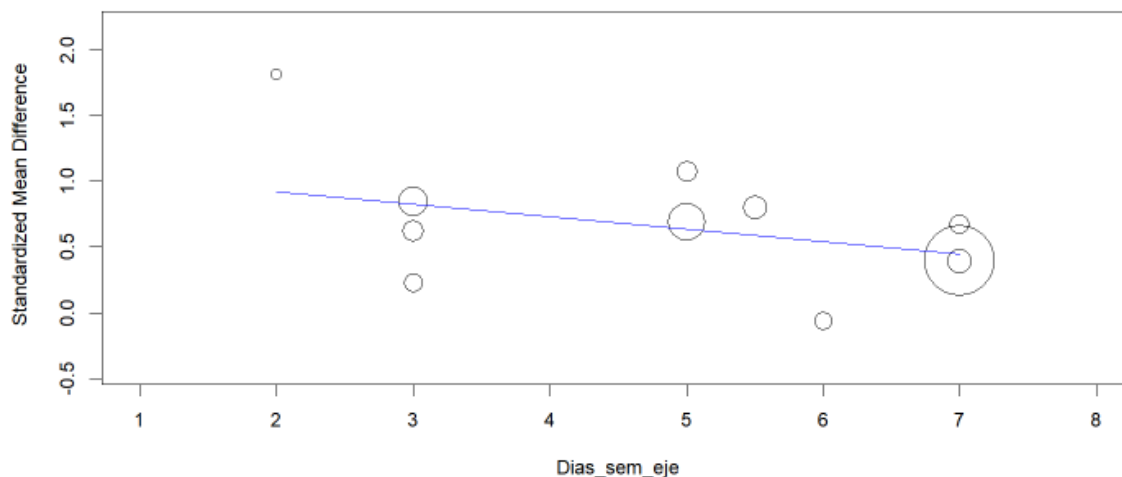
Notas. EE: error estándar. k: cantidad de TE con los que se corrió cada metaregresión.

Según se muestra en la tabla 15, solo en VO₂ pico y en 6MWD, se detectó variables continuas moderadoras estadísticamente significativas. Se trata de los días de ejercicio por semana y los años de edad de los participantes para el caso de VO₂ pico y de la duración en minutos de la sesión de ejercicio para el caso de 6MWD.

En cuanto a los días de ejercicio por semana, su relación con los *TE* de VO₂ pico es negativa o inversa (ver figura 30). Es decir que, a mayor cantidad de días por semana de ejercicio, menor tiende a ser la magnitud del efecto de cambio en VO₂ pico. Al observar la figura 16 y la tabla 16 se aprecia que dos estudios que no tuvieron efecto significativo en esta variable, tenían alta frecuencia semanal de ejercicio (Becker-Grünig et al., 2013, con 7 días y Zöller et al., 2016, con 6 días a la semana). Así mismo, en el estudio con la menor frecuencia semanal de ejercicio (Fox et al., 2011) se obtuvo el efecto de mayor magnitud. Los estudios donde se realizaba ejercicio de 3 a 5 días por semana tendieron a tener mayores efectos (mayor magnitud de aumento), mientras que los estudios que implementaban el ejercicio 6 ó 7 días por semana, tendieron a tener menor magnitud de efecto en esta variable. Estos hallazgos se profundizarán más adelante en el apartado de discusión.

Figura 29

Gráfico de dispersión. Metaregresión. Efecto moderador de los días de ejercicio por semana. Meta análisis de efecto del ejercicio sobre VO₂ pico



Con respecto a la edad de los participantes de los grupos de ejercicio, su relación con los *TE* de VO₂ pico es positiva o directa (ver figura 31). Esto indica que los pacientes de mayor edad tienden a tener mayores magnitudes de aumento de esta variable y viceversa, los pacientes de menor edad, si bien pueden tener aumentos en VO₂ pico atribuibles al ejercicio, tienden a mostrar magnitudes de efecto menores que los sujetos de más edad. Vale destacar el caso de los pacientes del estudio de Zöller et al. (2016) que fueron los más jóvenes (15.2

años en promedio, mientras que la media de edad de los demás estudios estuvo entre 47 y 70 años). Pero los participantes de este estudio no tuvieron efecto distinto de cero en VO₂ pico (su resultado fue $TE=-0.06$, 95% IC: -0.65, 0.53). Sin duda este caso contribuye a destacar el efecto moderador de la edad para esta variable. No obstante, este hallazgo se profundizará más adelante en la discusión.

Figura 30

Gráfico de dispersión. Metaregresión. Efecto moderador de la edad de los pacientes. Meta análisis de efecto del ejercicio sobre VO₂ pico

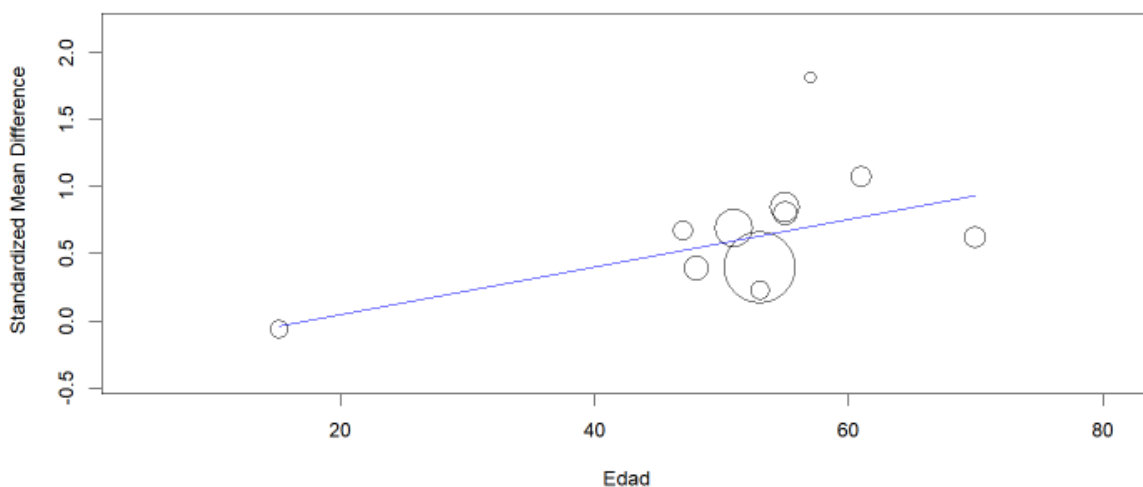
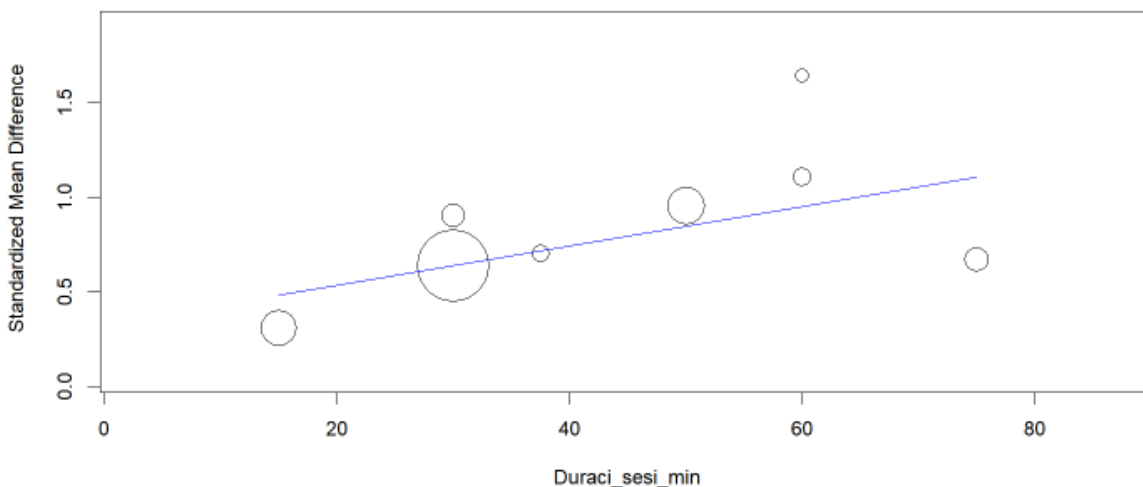


Figura 31

Gráfico de dispersión. Metaregresión. Efecto moderador de la duración (min) de la sesión de ejercicio. Meta análisis de efecto del ejercicio sobre 6MWD



En cuanto al efecto moderador de la duración en minutos de la sesión de ejercicio, en el efecto sobre 6MWD (ver figura 32), la relación entre la variable moderadora y los *TE* de 6MWD es positiva o directa, lo cual significa que, a mayor duración de las sesiones de ejercicio, mayor tiende a ser la magnitud del efecto (o sea, mayor aumento en la distancia) en 6MWD. Sesiones de 15 a 60 minutos se relacionaron con efectos estadísticamente significativos de aumento en la distancia de caminata en 6 min (ver tabla 16 y figura 22).

Tabla 16

Resumen de características posiblemente moderadoras identificadas en los estudios. Meta análisis del efecto del ejercicio en pacientes con hipertensión pulmonar

	Tipo de estudio	Tipo de ejercicio	Semanas de ejercicio	Frecuencia (días por semana de ejercicio)	Edad (años) del grupo de ejercicio	Duración de la sesión de ejercicio (min)
Fukui et al. (2016)	Con_control	Fuerza	12	3	70	---
Nagel et al. (2012)	Sin_control	Aero_fuerza	15	5	61	30
Ehlken et al. (2016)	Con_control	Aero_fuerza	15	3	55	15
Zöller et al. (2016)	Sin_control	Aero	16	6	15.2	22.5 ^b
Chan et al. (2013)	Con_control	Aero	10	3	53	37.5 ^c
Fox et al. (2011)	Con_control	Aero_fuerza	12	2	57	60
Mereles et al. (2006)	Con_control	Aero_fuerza	15	7	47	60
Grünig et al. (2012)	Sin_control	Aero_fuerza	3	7	53	30
Nagel et al. (2021)	Con_control	Aero_fuerza	15	5.5 ^a	55	---
Grünig et al. (2011)	Sin_control	Aero_fuerza	15	5	51	50 ^d
Becker-Grünig et al. (2013)	Sin_control	Aero_fuerza	15	7	48	75 ^e

Notas. Con_control: estudio que incluía un grupo de ejercicio y otro de control que no se ejercitaba. Sin_control: estudio que solo tenía grupo de intervención con ejercicio. Fuerza: estudios donde se aplicaba solo ejercicio de fuerza y resistencia muscular. Aero: estudios donde solo se aplicaban ejercicios de tipo aeróbico. Aero_fuerza: estudios donde se aplicaba en distintas etapas o en distintas jornadas dentro de cada semana de ejercicio, actividades aeróbicas y de fuerza y resistencia muscular. ^aEn Nagel et al. (2021) se reportó que hacían de 4 a 7 días de ejercicio por semana, por lo que se resumió esto agregando a la frecuencia menor el punto medio con respecto a la frecuencia mayor y así se asignó el dato de 5.5. ^bEn Zöller et al. (2016) se reportó de 20 a 25 min de ejercicio por lo que se fijó como dato 22.5 min como punto medio. ^cEn Chan et al. (2013) se reportó de 30 a 45 min por lo que se fijó como dato 37.5 min como punto medio. ^dEn Grünig et al. (2011) se reportó de 40 a 60 min por lo que se fijó como dato 50 como punto medio. ^eEn Becker-Grünig et al. (2013) se reportó de 1 h a 1.5 h por lo que se fijó como dato 75 min como punto medio.

Seguidamente (figuras 33 a 38) se muestran los gráficos de bosque de los análisis subgrupo correspondientes al análisis de posibles variables moderadoras categóricas. Para efectos del presente estudio, se definieron dos variables de esta condición: el tipo de estudio y el tipo de ejercicio. En el tipo de estudio, se comparó los efectos de los estudios que incluían un grupo de control vs. los estudios que solo tenían un grupo de ejercicio sin controles. Con respecto al tipo de ejercicio, se delimitó tres categorías, de acuerdo con la información disponible en

los estudios: solo ejercicio de fuerza, solo ejercicio aeróbico y la tercera categoría fue la combinación de ambas modalidades.

En términos generales, no se observó efecto moderador estadísticamente significativo de estas dos variables, en ninguno de los resultados meta analíticos correspondientes a VO₂ pico, Work Watts, 6MWD y vitalidad. Sin embargo, no se puede descartar que el tipo de estudio y el tipo de ejercicio puedan moderar esos efectos, dado que no se contó con suficiente cantidad de TE individuales en todas las categorías a comparar. Por tanto, se necesitaría de mayor volumen de estudios experimentales para que en futuras réplicas de los presentes análisis, se pueda verificar o descartar el posible efecto moderador de estas características.

Figura 32

Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto moderador del tipo de estudio. Meta análisis de efecto del ejercicio sobre VO₂ pico

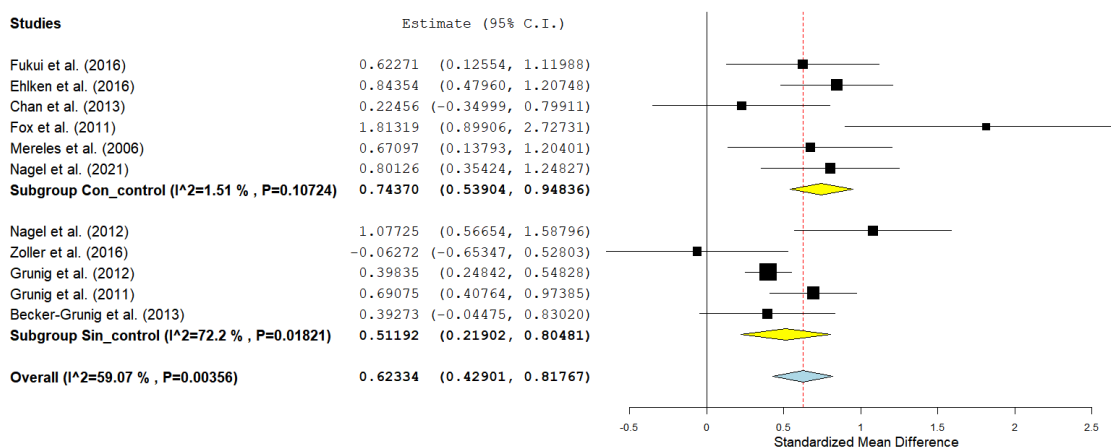


Figura 33

Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto moderador del tipo de ejercicio. Meta análisis de efecto del ejercicio sobre VO₂ pico

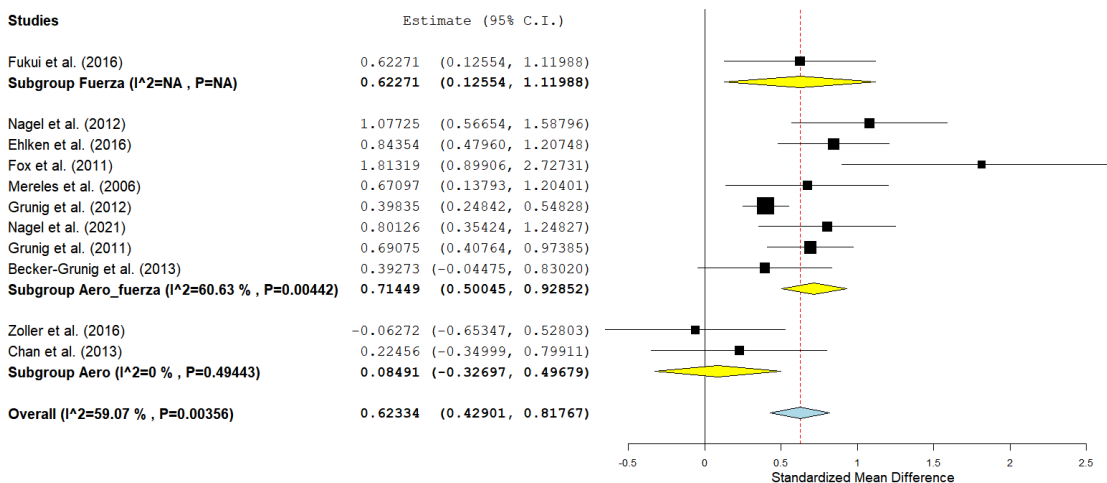


Figura 34

Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto moderador del tipo de estudio. Meta análisis de efecto del ejercicio sobre Work Watts

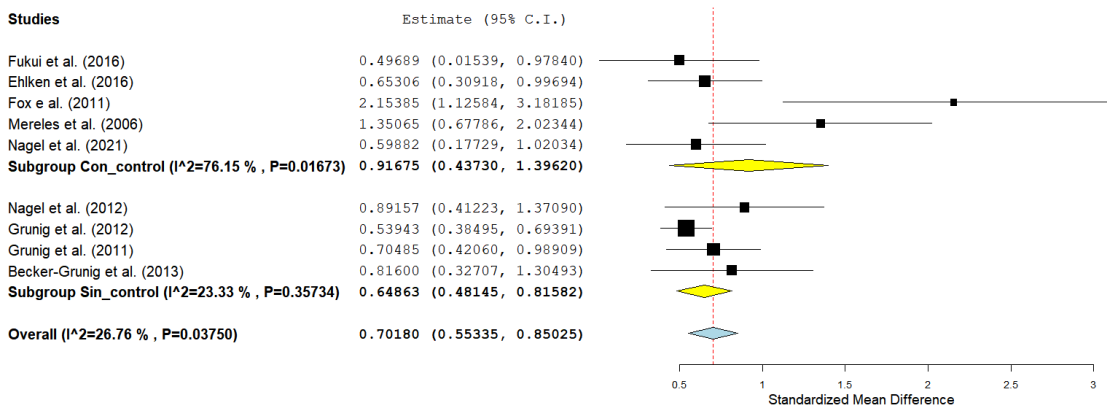


Figura 35

Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto moderador del tipo de ejercicio. Meta análisis de efecto del ejercicio sobre Work Watts

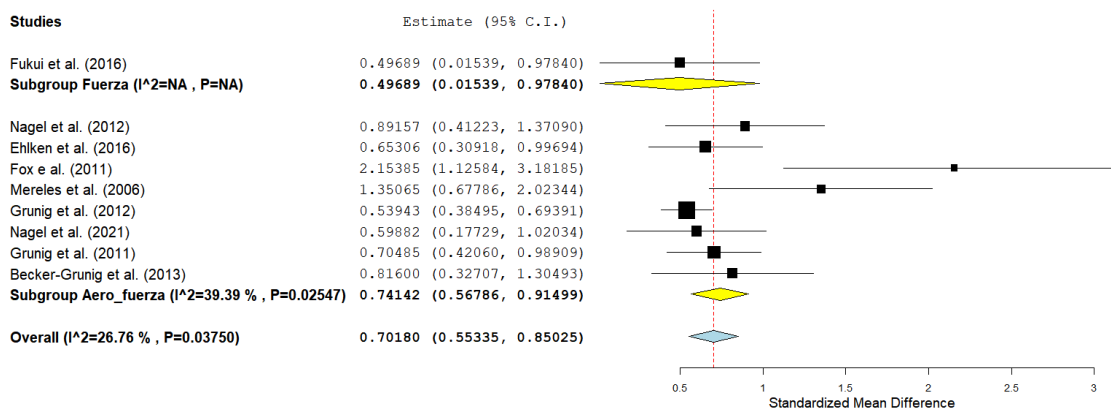


Figura 36

Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto moderador del tipo de estudio. Meta análisis de efecto del ejercicio sobre 6MWD

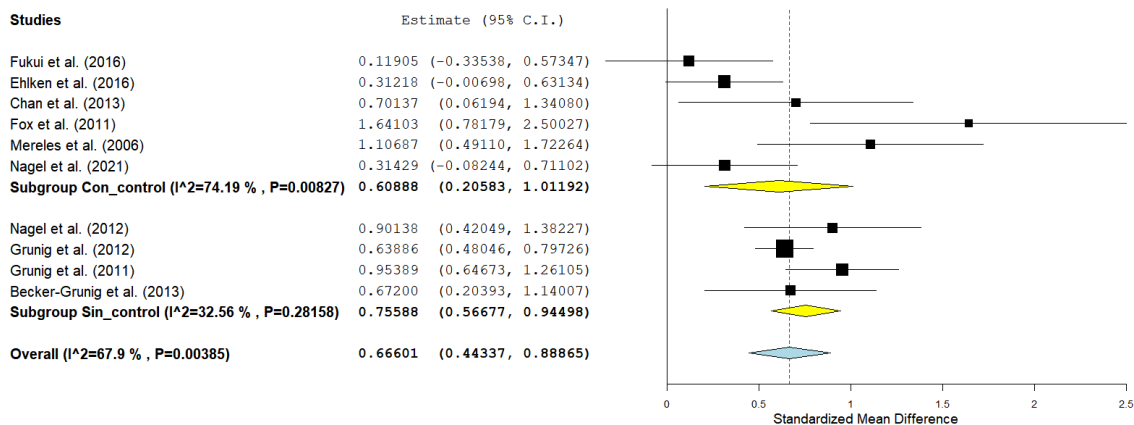


Figura 37

Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto moderador del tipo de ejercicio. Meta análisis de efecto del ejercicio sobre 6MWD

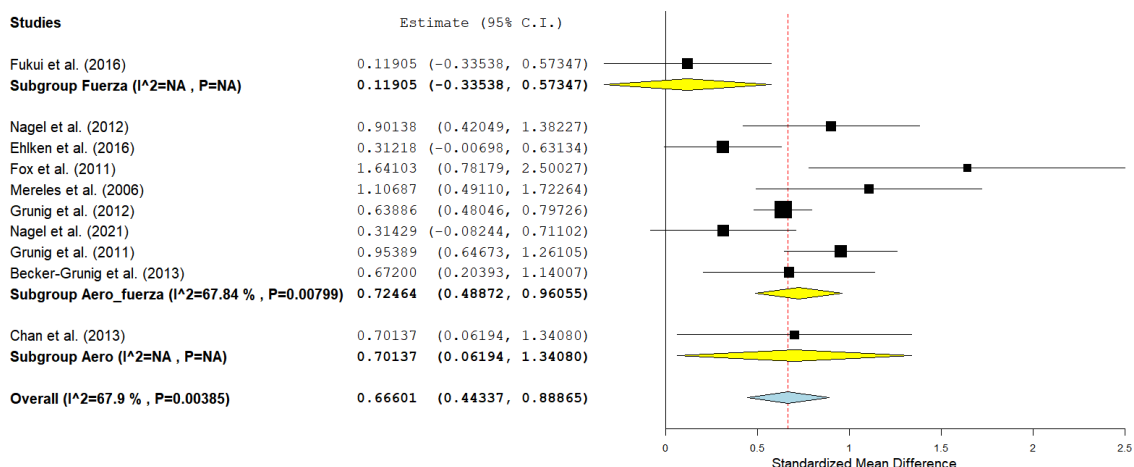


Figura 38

Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto moderador del tipo de estudio. Meta análisis de efecto del ejercicio sobre vitalidad

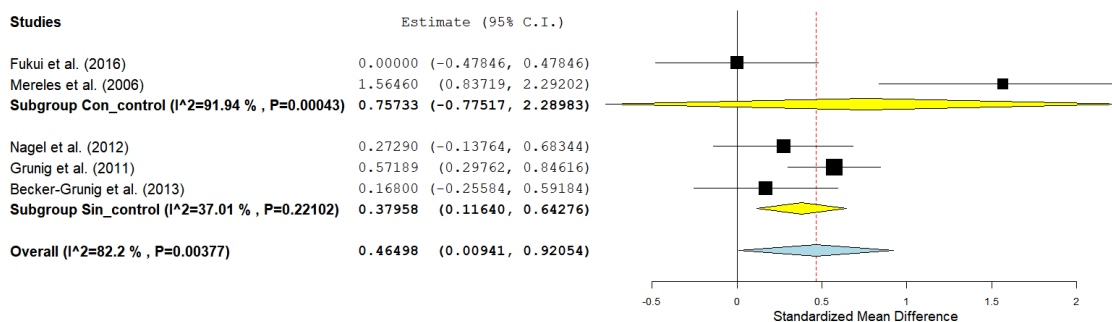
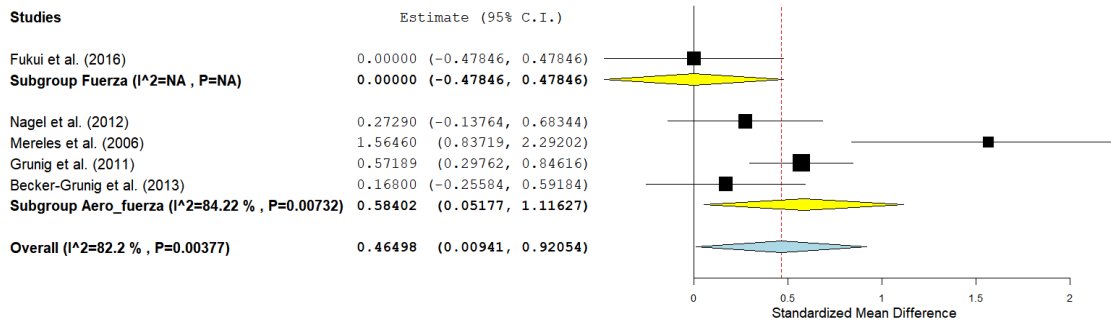


Figura 39

Gráfico de bosque. Análisis subgrupos. Efecto moderador del tipo de ejercicio. Meta análisis de efecto del ejercicio sobre vitalidad



Capítulo V DISCUSIÓN

En este apartado se analizan los resultados de los metaanálisis realizados acerca de los efectos de los programas de entrenamiento físico sobre la capacidad aeróbica y calidad de vida de los pacientes con HTP evaluados a través de las pruebas de ejercicio cardiopulmonar. Tras el análisis de los once estudios considerados para esta investigación meta analítica, se encontró que en todos se medía al menos una variable que tenía cabida en el constructo de capacidad aeróbica (inicialmente se había elegido 12 estudios con esta característica, pero se debió excluir a Tran et al., 2021, por carencia de estadísticos descriptivos suficientes para los cálculos de *TE*), mientras, en seis estudios se medía al menos una variable correspondiente al constructo de calidad de vida.

Entre los estudios que midieron alguna variable de capacidad aeróbica, ocho reportaron datos de pulso de oxígeno pico, ocho de V_e/VCO_2 pico, once de VO_2 pico, nueve a work watts, cuatro a VO_2 máx (%) predicho (%) y once de la variable 6MWD. Específicamente en los metaanálisis de las variables de capacidad aeróbica, se encontró que en pulso de oxígeno pico se obtuvo un tamaño de efecto global de magnitud pequeña distinto de cero ($TE= 0,19$, con 95% *IC*: -0,021 - 0,4), esto significa que hay evidencia de mejora en esta variable atribuible al ejercicio. Para V_e/VCO_2 máx se obtuvo un tamaño de efecto global de magnitud pequeña con valor probable igual cero ($TE= 0,06$, con 95% *IC*: -0,21 - 0,33), es decir que en esta variable no hubo efecto de mejora ni de empeoramiento, relativos al ejercicio. En VO_2 pico se obtuvo un tamaño de efecto global de magnitud moderada y distinto de cero ($TE= 0,62$, con 95% *IC*: 0,43 - 0,82), lo cual sugiere que el ejercicio mejora esta variable. En Work Watts se obtuvo un tamaño de efecto global de magnitud moderada y también distinto a cero ($TE= 0,61$, con 95% *IC*: 0,50 – 0,72), esto significa que el ejercicio tuvo efecto de mejora de esta variable. En VO_2 máx (%) predicho (%), se obtuvo un tamaño de efecto global de magnitud pequeña y también distinto de cero ($TE= 0,62$, con 95% *IC*: 0,40– 0,84), es decir que el ejercicio también tuvo un efecto de mejora sobre esta variable dependiente. Finalmente, en 6MWD se obtuvo un tamaño de efecto global de magnitud moderada y también distinto de cero ($TE= 0,67$ con 95% *IC*: 0,44 – 0,89), lo cual indica que también esta variable mejoro como efecto del ejercicio. Los estudios sistematizados presentan en su

mayoría resultados muy similares en cuanto al efecto positivo del ejercicio sobre la capacidad aeróbica, cabe mencionar que estos resultados están libres de sesgo de publicación, que es una amenaza importante a la validez de un metanálisis. De forma complementaria, los metaanálisis aplicados a los datos de los grupos de control correspondientes no mostraron efectos de cambios estadísticamente significativos, es decir que estos grupos de control se mantuvieron estables entre mediciones y no se evidencia el efecto de alguna variable extraña que pudiera explicar los resultados de los metaanálisis previamente mencionados.

Respecto con los estudios que midieron alguna variable de calidad de vida, cinco reportaron datos de vitalidad, seis de salud mental y cuatro de función social. Específicamente en los metaanálisis de las variables de calidad de vida se encontró que para vitalidad se obtuvo un tamaño de efecto global de magnitud pequeña pero probablemente igual a cero ($TE= 0,47$, con 95% $IC: 0,23 -0,01$), esto indica que no hay efecto de cambio para los datos de grupos de control de la variable dependiente vitalidad, es decir que los datos de estos grupos se mantienen estables y no habría evidencia de alguna variable extraña que pudiera contaminar los datos metaanalíticos. Para salud mental se obtuvo un tamaño de efecto global de magnitud pequeña probablemente igual a cero ($TE= 0,22$, con 95% $IC: -0,01 - 0,44$), significando lo mismo que para el caso de la vitalidad. Finalmente, para la variable de función social, se obtuvo un tamaño de efecto global de magnitud pequeña distinto de cero ($TE= 0,26$, con 95% $IC: 0,06 - 0,46$), significando que el ejercicio tuvo efecto de mejora en esta dimensión de la calidad de vida.

Cabe mencionar, durante la evaluación de los metaanálisis aplicados a los datos de los grupos de control correspondientes a la variable de calidad de vida, no mostraron efectos de cambios estadísticamente significativos para las variables de vitalidad y salud mental, es decir que estos grupos de control se mantuvieron estables entre mediciones y no se evidencia el efecto de alguna variable extraña que pudiera explicar los resultados de los metaanálisis previamente mencionados. Específicamente para la variable de función social para los grupos de control, no se logró correr un metaanálisis, pues, solamente se contaba con un estudio para su respectivo análisis.

Acerca del sesgo de publicación, el cual fue evaluado a través de la prueba de Egger, para la variable de capacidad aeróbica de grupos experimentales se identificó sesgo en cuatro metaanálisis (pulso de oxígeno pico, VE/VCO₂ pico, Work Watts y VO₂ máx (%) predicho (%)). En todos los casos se pudo identificar estudios que tenían resultados extremos, los cuales, eran los responsables de generar el sesgo. Tras retirarlos, se obtuvo resultados corregidos de estos metaanálisis.

En el análisis de seguimiento de posibles variables moderadoras de los resultados de los metaanálisis de los efectos del ejercicio sobre el VO₂ pico, Work Watts, distancia recorrida en prueba de caminata de 6 min (6MWD) y percepción subjetiva de vitalidad, se analizó las semanas que duró el ejercicio físico, los días de ejercicio por semana, la edad en años (grupo experimental), y la duración en minutos de la sesión (ver tabla 15). La variable de los días de ejercicio por semana en VO₂ pico se relacionó de forma negativa o inversa con los TE del ejercicio sobre VO₂ pico, lo que quiere decir que, a mayor cantidad de días de entrenamiento semanal, menor tiende a ser la magnitud del efecto del cambio en el VO₂ pico; cabe mencionar que los artículos que tenían la frecuencia semanal de ejercicio más alta (Becker-Grünig et al., 2013, con 7 días y Zöller et al., 2016, con 6) no tuvieron efectos significativos en esta variable y por el contrario en el estudio de Fox et al. (2011) donde la frecuencia fue menor (2 días), se obtuvo el efecto de mayor magnitud.

Una explicación fisiológica que podría justificar la influencia de esta variable está en que las personas que se sometieron a una mayor cantidad de sesiones de entrenamiento, estuvieron más expuestas a la sensación de fatiga, la cual es una limitante importante sobre el rendimiento físico y mental (Wilmore y Costill, 2006), es decir gracias a la información sensitiva que recibe el sistema nervioso y a la memoria sensorial, el ser humano es capaz de construir un constructo mental que es la sensación de fatiga: la información sensitiva es proporcionada por los propioceptores, las terminaciones nerviosas, de los grupos III y IV presentes en las fibras musculares y responsables de los denominados reflejos metabólicos, reflejo químico muscular, los termo receptores y los factores psicológicos. En general, una mayor fatiga se asocia a una sensación de un esfuerzo como más duro (López Chicharro y Fernández Vaquero, 2022).

La edad de los participantes de los grupos de ejercicio en general tuvo relación positiva o directa con los *TE* de VO_2 pico, a excepción del estudio de Zöller et al. (2016). Y para la variable de caminata en 6 min (6MWD), los *TE* se relacionaron significativamente con los minutos de la sesión de ejercicio, de modo que entre mayor sea la duración de la sesión de entrenamiento, mayor tiende a ser la magnitud del efecto.

Es importante destacar que a mayor edad del individuo, se presenta una disminución gradual del VO_2 máx, lo cual es un cambio fisiológicamente aceptable, por lo que se puede justificar que esta variable pueda disminuir, sin embargo, durante el ejercicio de intensidad progresiva y creciente como en los programas de rehabilitación física, se observa un crecimiento lineal respecto a la carga o al VO_2 máx, hasta aproximadamente el 50 al 70% de la carga, y cabe destacar que la prescripción del ejercicio debe guardar el principio de la individualidad por lo que cada sesión de entrenamiento se debe realizar tomando en cuenta cada una de las características que presente el paciente (Di Raimondo et al., 2017).

En la variable de vitalidad no se encontraron cambios significativos que sugieran el efecto de las variables moderadoras, por lo que se necesitaría un mayor número de estudios experimentales para obtener mayores resultados. Sin embargo; cabe destacar que un reciente estudio de Talwar et al. (2015) demostró que la disminución de la calidad de vida se correlaciona con mayor disnea percibida y depresión subyacente evaluados mediante cuestionarios. Es conocido que la reducida capacidad de ejercicio en sujetos con HTP se asocia con trastornos de depresión y ansiedad como lo demuestran Löwe et al. (2004). Asociado a la mejoría física, hay evidencia que sustenta la mejoría en aspectos psicológicos. En un estudio realizado por Chan et al. (2013) se determinó como resultado secundario el efecto significativo de una rutina de caminata intensa en banda rodante, entre 30-45 minutos por sesión durante 10 semanas, sobre la calidad de vida medido con cuestionario SF-36. En este estudio se evidenció un cambio significativo en 6 de los 8 dominios que considera el cuestionario SF-36.

En cuanto a las deficiencias metodológicas, se utilizó la escala TESTEX para evaluar los 11 estudios meta analizados. Se evaluaron 10 criterios: todos los estudios cumplieron con reportar criterios de elegibilidad claros y su cumplimiento (criterio 1), un estudio no reportó

los métodos de aleatorización descritos y definidos (criterio 2), tres estudios no describieron los métodos utilizados para la aleatorización (criterio 3), además, tres estudios describieron si el 85% de los participantes (criterio 4), cinco estudios no registraron los eventos adversos para cada grupo (criterio 5) y solo dos estudios reportan la asistencia a las sesiones completadas por los participantes (criterio 6), los 11 estudios reportaron el análisis estadístico entre grupos para la variable dependiente principal (criterio 7), los 11 estudios también reportaron análisis estadístico entre grupos para la (s) variable(s) secundaria(s) (criterio 8), 11 estudios reportaron los resultados de variabilidad de la variable dependiente (criterio 9), también se evidenció deficiencias en los seis estudios que cuentan con grupo control, ya que no reportaron nivel de actividad física (criterio 10). Cinco estudios no cuentan con esta característica (grupo control), por lo que se les pudo asignar puntaje en relación a este criterio.

Cabe mencionar que en el caso en particular del estudio de Fox et al. (2011), el protocolo de ejercicio que se aplicó a los pacientes del grupo experimental en ese estudio, consistió en dos bloques de 6 semanas cada uno: en el primero, realizaban entrenamiento por intervalos con caminata en cinta rodante, ciclismo y escalada escalonada; en el segundo realizaban períodos más largos de ejercicio aeróbico continuo, con entrenamiento de resistencia mediante escalada escalonada, ejercicios de brazos/piernas sin apoyo con y sin mancuernas (0.5 y 1 kg) y apoyo de peso corporal sobre una silla (se realizaban dos sesiones por semana, para un total de 24 sesiones de 1 hora) y que consistentemente en este estudio fue donde se obtuvo los efectos más grandes en las distintas variables. Debe tenerse en cuenta que su grupo de control se redujo a 9 participantes (inicialmente eran 11 pacientes) en relación al grupo experimental con 11 participantes. Durante el proceso del estudio, el grupo de rehabilitación se sometió a 24 sesiones de entrenamiento físico/rehabilitación durante 12 semanas. Los criterios de valoración primarios fueron: cambio en la distancia en la 6MWD y en VO₂ pico en las pruebas de esfuerzo cardiopulmonar. Todos los 11 pacientes asignados a rehabilitación y 9 sujetos control completaron el estudio. En el grupo de rehabilitación, el 6MWD aumentó en 32 metros, y en el grupo control 6MWD disminuyó en 26 metros ($p = 0.003$). Por su parte, el VO₂ pico aumentó en el grupo de rehabilitación en 1.1 mL kg⁻¹ min⁻¹ y disminuyó en 0.5 mL kg⁻¹ min⁻¹ en el grupo control ($p < 0.05$). La tasa máxima

de trabajo durante la prueba de esfuerzo cardiopulmonar también aumentó en el grupo de rehabilitación, con significación limítrofe ($p = 0.051$).

Si bien se tuvo la limitante del bajo número de estudios que cumplieran los criterios de inclusión para ser meta analizados, esa es una de las particularidades del campo de investigación, que es importante que sea expuesta por el presente estudio metaanalítico, para promover mayor investigación y de mejor calidad en esta área. Así mismo, esta condición es la causa más plausible de la heterogeneidad y sesgo detectados en varios de los meta análisis realizados (Egger et al., 1997; Macaskill et al., 2001; Mathur, 2024a, 2024b, 2024c; Mathur y VanderWeele, 2020).

En síntesis, los resultados de los meta análisis realizados en variables relacionadas con la capacidad aeróbica y características relativas al constructo de calidad de vida, respaldan hallazgos de estudios previos, sobre beneficios potenciales del ejercicio físico en población con hipertensión pulmonar (Sun et al., 2001; Tran et al., 2021; Tsuboi et al., 2017; Valentin et al., 2021; White et al., 2006). Por tanto, con base en la evidencia sistematizada, se debe promover la realización de ejercicio físico en esta población, con apoyo de profesionales en ciencias del movimiento humano dentro de equipos multidisciplinarios, con profesionales de la salud física y mental.

Capítulo VI

CONCLUSIONES

1. En capacidad aeróbica se identificó seis variables dependientes que caen dentro de este constructo de las cuales, en estas cinco variables, Pico de O₂ pico, VO₂ pico, Work Watts, VO₂máx (%) previsto (%) y 6MWD se encontró tamaño de efecto distinto de cero indicando una mejora significativa de estas variables y para la variable Ve/VCO₂ pico no hubo evidencia de mejora estadísticamente significativa atribuible al ejercicio.

2. En cuanto a la calidad de vida se identificó en la literatura para el meta-análisis tres variables con suficiente información para sistematizar: vitalidad, salud mental y función social. En todas ellas se encontró un tamaño de efecto distinto de cero, indicando una mejora estadísticamente significativa atribuible al ejercicio, en estas tres dimensiones de calidad de vida. Sin embargo, la poca cantidad de estudios con grupos de control genera una cierta precaución en la interpretación de estos resultados. Esto demuestra que es necesario un mayor número de estudios experimentales en los que se incluyan grupos de control además de los grupos de ejercicio para poder generar resultados más robustos a futuro.

3. Con respecto a los sesgos de publicación se identificó amenaza de sesgo en cinco variables: pico de O₂ pico, Ve/VCO₂, Work Watts, VO₂máx (%) previsto (%) y función social. Se procedió de la siguiente manera para explicar y controlar estos sesgos. En la variable de pulso de O₂ pico, su meta-análisis tuvo evidencia de sesgo, por lo que se realizó un análisis de los resultados de los estudios y se observó que el estudio de Fox et al. (2011), tuvo un efecto extremo en esta variable, lo que hizo necesario ajustar un nuevo meta-análisis obteniéndose nuevamente un efecto global distinto de cero y sin alerta de sesgo. En Ve/VCO₂ pico, hubo un tamaño de efecto igual a cero, los grupos de ejercicio tuvieron una ganancia percentil de 2.39%, no significativa estadísticamente, mientras que los grupos de control tuvieron en promedio una disminución percentil de 1.6% en esta variable, aunque tampoco fue estadísticamente significativa. En work Watts, se observó evidencia de sesgo y al examinar los resultados de los estudios, es evidente que el sesgo y la heterogeneidad podrían explicarse por los resultados extremos de los estudios de Fox et al. (2011) y Mereles

et al. (2006) que tuvieron ganancias percentiles de 48.42% y 41.15% respectivamente, superiores al efecto promedio estimado, por lo que al excluir a estos dos estudios se obtuvo nuevamente efecto positivo y distinto de cero, sin evidencia de heterogeneidad ni sesgo, mostrando que la detección inicial de esas amenazas se explica por la influencia de estudios con resultado extremo cuando se tiene pocos estudios en un meta análisis. en cuanto al VO_2 máx (%) previsto (%), mostró en su meta análisis evidencia de sesgo en la prueba de Egger, y para comprobar esto, se volvió a correr el meta análisis de grupos de ejercicio, pero removiendo los datos de Fox et al. (2011) y se obtuvo efecto positivo y distinto de cero, sin evidencia de heterogeneidad ni sesgo, explicándose igual que en el caso del meta análisis de work Watts. Con respecto a la función social, los grupos de ejercicio tuvieron una ganancia percentil de 10.26% no estadísticamente significativa en esta variable, atribuible al ejercicio. Por otra parte, la muestra de estudios metaanalizados fue baja (únicamente cuatro), lo cual puede justificar el sesgo.

4. Con respecto al análisis de las variables moderadoras, se identificó heterogeneidad relevante para analizar estas variables en los siguientes meta-análisis: VO_2 pico, Work Watts, 6MWD y en la vitalidad. Se encontró que solamente tenían efecto moderador significativo los días por semana de entrenamiento sobre el VO_2 pico y la 6MWD, los años de edad tuvo efecto sobre el VO_2 pico y la duración de la sesión sobre la 6MWD. Para las variables de Work Watts y Vitalidad no se identificó efecto moderador de ninguna de las variables de las que se obtuvo información. También se analizó variables categóricas posiblemente moderadoras, según el diseño del estudio sí tenía o no grupo control y según el tipo de ejercicio, si era ejercicio aeróbico, de fuerza o su combinación, pero no se identificó para ninguna de las variables dependientes efecto moderador de estas dos condiciones, debido a la baja cantidad de tamaños de efecto en algunas de las categorías a comparar.

5. Con respecto a la calidad metodológica de los estudios se evaluó mediante la escala Testex y se encontro como principales deficiencias a nivel metodológico lo siguiente: tres estudios incumplieron con el criterio 3 por mostrar un grupo sin diferencia estadística en el pretest, dos estudios, no cumplieron con los establecido en el criterio 4 en donde menos del

85% de los participantes terminaron el estudio y en otro estudio no se cumplió el criterio 6, al no reportar asistencia a las sesiones y cinco de los estudios no contaban con grupo de control.

6. Los hallazgos del presente estudio meta analítico permiten avanzar en el establecimiento de un consenso en las evidencias, señalando debilidades metodológicas en los estudios sobre esta temática (en especial, la necesidad de realizar más estudios aleatorizados y controlados, con reporte completo de estadísticos descriptivos que permita sistematizar sus evidencias a futuro) y aspectos a promover en las intervenciones con ejercicio en esta población, como el ejercicio contra resistencia solo o en combinación con el ejercicio aeróbico. Pero el aspecto más importante quizá, sea que los resultados avalan la promoción de ejercicio físico en esta población, dado que puede generarles beneficios en su condición respiratoria y su calidad de vida.

Capítulo VII

RECOMENDACIONES

1. Para la prescripción de ejercicio en los pacientes con HTP se debe tomar en cuenta el estadio de la enfermedad para poder establecer programas de rehabilitación física de una manera más segura. Para aquellos *pacientes con clase funcional I y II*, se recomienda realizar ejercicio con una frecuencia de 2 a 3 veces por semana, con una duración de 30 a 60 minutos con una intensidad baja, del 40 al 50% de trabajo en Watts o del resultado de los umbrales ventilatorios de la prueba CEPT, esto para ejercicio en banda o cicloergómetro. Para el ejercicio de fuerza, se recomienda utilizar pesos bajos, de 0.5 a 1 kg, con una velocidad de contracción lenta (6 segundos), con repeticiones de 6 a 10 con series de 2 a 3, con intervalos de reposo de 60 a 90 segundos. En pacientes cuya *clase funcional es III o IV*, el ejercicio debe ser supervisado y monitorizado al 100% incluyendo telemetría cardiaca, se debe prescribir con una frecuencia de 1 a 2 veces por semana, con sesiones de 20 a 30 minutos, con una intensidad muy baja, del 30 al 40% de su trabajo en watts o del resultado de los umbrales ventilatorios en la prueba CEPT, esto para trabajo aeróbico en banda o cicloergómetro de brazo o piernas. Para ejercicio de fuerza, este puede iniciar con el propio peso corporal del paciente e incrementar a pesos de 0.5 a 1 kg, con una contracción lenta mayor a 6 segundos, en series de 3 a 4 repeticiones con intervalos de descanso de 60 a 120 segundos.

2. Durante el entrenamiento de pacientes con hipertensión pulmonar se debe monitorizar la presión arterial, la frecuencia cardiaca y la saturación de oxígeno, además de síntomas que indiquen que deba suspenderse el ejercicio, tales como: la disnea excesiva, dolor torácico, mareo, palpitaciones, síntomas de hipotensión o presíncope. En pacientes con falla cardiaca y antecedentes de muerte súbita, historia de arritmias cardiacas serias o fracción de eyección por debajo del 25%, se recomienda monitorización con telemetría durante el entrenamiento.

3. Aunque la evidencia científica actual apoya los beneficios y la seguridad de la práctica de ejercicio en pacientes con HTP, al tratarse de una población de alto riesgo de sufrir eventos adversos graves durante el ejercicio, tanto la evaluación inicial como el seguimiento del entrenamiento físico, deben realizarse bajo supervisión de profesionales expertos en

ejercicio, los cuales se deben apoyar en las herramientas tecnológicas más avanzadas que tengan disponibles para garantizar la seguridad de los pacientes.

4. Al momento de finalizar este estudio, existe poca información de relevancia sobre estudios científicos que evalúen los programas de ejercicio en pacientes con hipertensión pulmonar. Esto se debe en gran medida a que al ser sometidos a una evaluación de calidad metodológica rigurosa se encuentran marcadas deficiencias que a la postre, determinan la aparición de sesgos que debilitan la fiabilidad de los resultados de los estudios. Es por esto que para investigaciones futuras es necesario que cada investigador se ajuste de forma correcta a los procesos de recolección y manejo de los datos colectados para evitar pérdida de información valiosa que pueda debilitar la confiabilidad de la información obtenida a través de una investigación científica.

5. Para futuras investigaciones experimentales, es de suma importancia incluir las pruebas de esfuerzo cardiopulmonar como parte de la evaluación inicial para la prescripción del ejercicio en esta población de alto riesgo. Esta evaluación tiene utilidad en la estratificación previa del riesgo de los pacientes, diseño más preciso de los programas de entrenamiento y en la evaluación de los resultados. También es importante porque se logra obtener los umbrales ventilatorios reales, y programar el ejercicio con base a ellos y esto ha demostrado mayor confiabilidad que las pruebas de esfuerzo sub máximas, donde se prescribe utilizando un porcentaje de la frecuencia cardiaca máxima alcanzada en la prueba.

6. Aunque la evidencia científica actual apoya los beneficios y la seguridad de la práctica de ejercicio en pacientes con HTP, se debe tener presente que se trata de una población de alto riesgo de presentar eventos adversos graves durante el ejercicio, por lo que la prescripción del ejercicio y seguimiento deben realizarse bajo supervisión de profesionales especializados en esta área, bajo la cobertura de un programa de rehabilitación cardiaco y/o pulmonar y con el apoyo tecnológico necesario para mantener la seguridad de los pacientes.

REFERENCIAS

Nota: * Este signo denota que el estudio fue utilizado en el metaanálisis

- Afonso, J., Ramirez-Campillo, R., Clemente, F. M., Büttner, F. C., & Andrade, R. (2024). The Perils of Misinterpreting and Misusing "Publication Bias" in Meta-analyses: An Education Review on Funnel Plot-Based Methods. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 54(2), 257–269. <https://doi.org/10.1007/s40279-023-01927-9>
- Albanaqi, A. L., Rahimi, G. R. M., & Smart, N. A. (2021). Exercise Training for Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biological Research for Nursing*, 23(3), 442–454. <https://doi.org/10.1177/1099800420982376>
- American College of Sports Medicine [ACSM]. (2013). *ACSM's Resource manual for guidelines for exercise testing and prescription* (7 ed.). Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins.
- American Thoracic Society, & American College of Chest Physicians (2003). ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167(2), 211–277. <https://doi.org/10.1164/rccm.167.2.211>
- An, Q. Y., Wang, L., Yuan, P., Zhao, Q. H., Gong, S. G., Zhang, R., He, J., Luo, C. J., Qiu, H. L., Li, H. T., Liu, J. M., Wang, J. J., Cheng, K., & Jiang, R. (2021). Effectiveness and safety of exercise training and rehabilitation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine*, 10(7), 8134–8146. <https://doi.org/10.21037/apm-21-1758>
- Aslan, G. K., Akinci, B., Yeldan, I., & Okumus, G. (2018). Respiratory muscle strength in patients with pulmonary hypertension: The relationship with exercise capacity, physical activity level, and quality of life. *The Clinical Respiratory Journal*, 12(2), 699–705. <https://doi.org/10.1111/crj.12582>
- Babu, A. S., Padmakumar, R., & Maiya, A. G. (2013). A review of ongoing trials in exercise based rehabilitation for pulmonary arterial hypertension. *The Indian Journal of Medical Research*, 137(5), 900–906.

- Badesch, D. B., Abman, S. H., Ahearn, G. S., Barst, R. J., McCrory, D. C., Simonneau, G., McLaughlin, V. V., & American College of Chest Physicians (2004). Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, *126*(1 Suppl), 35S–62S. https://doi.org/10.1378/chest.126.1_suppl.35S
- Badesch, D. B., Tapson, V. F., McGoon, M. D., Brundage, B. H., Rubin, L. J., Wigley, F. M., Rich, S., Barst, R. J., Barrett, P. S., Kral, K. M., Jöbsis, M. M., Loyd, J. E., Murali, S., Frost, A., Girgis, R., Bourge, R. C., Ralph, D. D., Elliott, C. G., Hill, N. S., Langleben, D., ... Medsger, T. A., Jr (2000). Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*, *132*(6), 425–434. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-6-200003210-00002>
- Balady, G. J., Arena, R., Sietsema, K., Myers, J., Coke, L., Fletcher, G. F., Forman, D., Franklin, B., Guazzi, M., Gulati, M., Keteyian, S. J., Lavie, C. J., Macko, R., Mancini, D., Milani, R. V., American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, & Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research (2010). Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, *122*(2), 191–225. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181e52e69>
- Barbagelata, L., Masson, W., Bluro, I., Lobo, M., Iglesias, D., & Molinero, G. (2022). Prognostic role of cardiopulmonary exercise testing in pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Advances in Respiratory Medicine*, *90*(2), 109–117. <https://doi.org/10.5603/ARM.a2022.0030>
- Barbas, C. S., Matos, G. F., Amato, M. B., & Carvalho, C. R. (2012). Goal-oriented respiratory management for critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Research and Practice*, *2012*, 952168. <https://doi.org/10.1155/2012/952168>
- Barnes, H., Yeoh, H. L., Fothergill, T., Burns, A., Humbert, M., & Williams, T. (2019). Prostacyclin for pulmonary arterial hypertension. *The Cochrane database of*

- systematic reviews*, 5(5), CD012785.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012785.pub2>
- *Becker-Grünig, T., 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. *International journal of cardiology*, 168(1), 375–381. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.036>
- Benavides-Cordoba, V., & Spruit, M. A. (2021). Muscle training in patients with pulmonary hypertension. a narrative review. *Colombia Médica (Cali, Colombia)*, 52(4), e2015163. <https://doi.org/10.25100/cm.v52i4.5163>
- Benavides-Luna, H. M. (2017). Fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Colomb Cardiol.*, 24(s1), 11-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2017.07.001>
- Benza, R. L., Farber, H. W., Frost, A., Grünig, E., Hoeper, M. M., Busse, D., Meier, C., Nikkho, S., & Ghofrani, H. A. (2018). REVEAL risk score in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension receiving riociguat. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 37(7), 836–843. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.02.015>
- Berenguel S., A.; Díaz J., M.; Flores H., M.; Lozano L., M. G.; Gallango B., M.; Baquero A., M.; Galán R., M. A. y Rodríguez P., L. (2016). El reto del cálculo de la frecuencia cardiaca ideal de entrenamiento en rehabilitación cardiaca: la ergoespirometría frente a los métodos tradicionales. *Revista Española de Cardiología*, 69(Supl. 1), 376.
- Botella, J. y Zamora, A. (2017). El meta-análisis: una metodología para la investigación en educación. *Educación XXI*, 20(2), 17-38. doi: 10.5944/educXX1.18241
- Buys, R., Avila, A., & Cornelissen, V. A. (2015). Exercise training improves physical fitness in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMC Pulmonary Medicine*, 15, 40. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0031-1>
- Carvalho, R. F., Castan, E. P., Coelho, C. A., Lopes, F. S., Almeida, F. L., Michelin, A., de Souza, R. W., Araújo, J. P., Jr, Cicogna, A. C., & Dal Pai-Silva, M. (2010). Heart

- failure increases atrogin-1 and MuRF1 gene expression in skeletal muscle with fiber type-specific atrophy. *Journal of Molecular Histology*, 41(1), 81–87. <https://doi.org/10.1007/s10735-010-9262-x>
- Celli, B. R., MacNee, W., & ATS/ERS Task Force (2004). Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *The European Respiratory Journal*, 23(6), 932–946. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00014304>
- *Chan, L., Chin, L. M. K., Kennedy, M., Woolstenhulme, J. G., Nathan, S. D., Weinstein, A. A., Connors, G., Weir, N. A., Drinkard, B., Lamberti, J., & Keyser, R. E. (2013). Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest*, 143(2), 333–343. <https://doi.org/10.1378/chest.12-0993>
- Chia, K. S., Wong, P. K., Faux, S. G., McLachlan, C. S., & Kotlyar, E. (2017). The benefit of exercise training in pulmonary hypertension: a clinical review. *Internal medicine journal*, 47(4), 361–369. <https://doi.org/10.1111/imj.13159>
- Chin, K. M., Sitbon, O., Doelberg, M., Feldman, J., Gibbs, J. S. R., Grünig, E., Hoeper, M. M., Martin, N., Mathai, S. C., McLaughlin, V. V., Perchenet, L., Poch, D., Saggat, R., Simonneau, G., & Galiè, N. (2021). Three- Versus Two-Drug Therapy for Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 78(14), 1393–1403. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.057>
- Clark, A. L., Poole-Wilson, P. A., & Coats, A. J. (1996). Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *Journal of the American College of Cardiology*, 28(5), 1092–1102. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(96\)00323-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00323-3)
- Clozel, M., Maresta, A., & Humbert, M. (2013). Endothelin receptor antagonists. *Handbook of experimental pharmacology*, 218, 199–227. https://doi.org/10.1007/978-3-642-38664-0_9
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2 ed). Lawrence Erlbaum.
- de Man, F. S., Handoko, M. L., Groepenhoff, H., van 't Hul, A. J., Abbink, J., Koppers, R. J., Grotjohan, H. P., Twisk, J. W., Bogaard, H. J., Boonstra, A., Postmus, P. E.,

- Westerhof, N., van der Laarse, W. J., & Vonk-Noordegraaf, A. (2009). Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *The European Respiratory Journal*, *34*(3), 669–675. <https://doi.org/10.1183/09031936.00027909>
- Desai, S. A., & Channick, R. N. (2008). Exercise in patients with pulmonary arterial hypertension. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, *28*(1), 12–16. <https://doi.org/10.1097/01.HCR.0000311502.57022.73>
- Di Raimondo, D., Miceli, G., Musiari, G., Tuttolomondo, A., & Pinto, A. (2017). New insights about the putative role of myokines in the context of cardiac rehabilitation and secondary cardiovascular prevention. *Annals of Translational Medicine*, *5*(15), 300. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.07.30>
- Dudley, G. A., Tesch, P. A., Miller, B. J., & Buchanan, P. (1991). Importance of eccentric actions in performance adaptations to resistance training. *Aviation, space, and environmental medicine*, *62*(6), 543–550.
- Duppen, N., Takken, T., Hopman, M. T., ten Harkel, A. D., Dulfer, K., Utens, E. M., & Helbing, W. A. (2013). Systematic review of the effects of physical exercise training programmes in children and young adults with congenital heart disease. *International Journal of Cardiology*, *168*(3), 1779–1787. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.05.086>
- Durlak, J. A. (2009). How to select, calculate, and interpret effect sizes. *Journal of Pediatric Psychology*, *34*(9), 917–928. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsp004>
- Duval, S., & Tweedie, R. (2000). Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*, *56*(2), 455–463. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341x.2000.00455.x>
- Echarte Martínez, J. C.; Hechavarría P., S. y Alfonso R., E. (2022). La epidemiología de la hipertensión pulmonar. *Revista Cubana de Medicina*, *61*(1). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232022000100014&lng=es&tlng=es.
- Egger, M., Davey Smith, G., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ (Clinical research ed.)*, *315*(7109), 629–634. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>

- *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, H. J., 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. *European Heart Journal*, *37*(1), 35–44. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv337>
- Fajardo-López, N. y Moscoso-Alvarado, F. (2013). Entrenamiento de la capacidad aeróbica por medio de la terapia acuática en niños con parálisis cerebral tipo diplejía espástica. *Revista de la Facultad de Medicina*, *61*(4), 365-371. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112013000400005&lng=en&tlng=es.
- *Fox, B. D., Kassirer, M., Weiss, I., Raviv, Y., Peled, N., Shitrit, D., & Kramer, M. R. (2011). Ambulatory rehabilitation improves exercise capacity in patients with pulmonary hypertension. *Journal of Cardiac Failure*, *17*(3), 196–200. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2010.10.004>
- *Fukui, S., Ogo, T., Takaki, H., Ueda, J., Tsuji, A., Morita, Y., Kumasaka, R., Arakawa, T., Nakanishi, M., Fukuda, T., Yasuda, S., Ogawa, H., Nakanishi, N., & Goto, Y. (2016). Efficacy of cardiac rehabilitation after balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart (British Cardiac Society)*, *102*(17), 1403–1409. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-309230>
- Galiè, N., Hoeper, M. M., Humbert, M., Torbicki, A., Vachiery, J. L., Barbera, J. A., Beghetti, M., Corris, P., Gaine, S., Gibbs, J. S., Gomez-Sanchez, M. A., Jondeau, G., Klepetko, W., Opitz, C., Peacock, A., Rubin, L., Zellweger, M., Simonneau, G., & ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*, *30*(20), 2493–2537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp297>

- Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J. L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Vonk Noordegraaf, A., Beghetti, M., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, M. A., Hansmann, G., Klepetko, W., Lancellotti, P., Matucci, M., McDonagh, T., Pierard, L. A., Trindade, P. T., Zompatori, M., ... ESC Scientific Document Group (2016). 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*, 37(1), 67–119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
- Gómez, A., Bialostozky, D., Zajarias, A., Santos, E., Palomar, A., Martínez, M. L., & Sandoval, J. (2001). Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 38(4), 1137–1142. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01496-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01496-6)
- Gómez, V. y Casas, A. (2017). Rehabilitación pulmonar en hipertensión pulmonar. *Revista Colombiana de Cardiología*, 24(Supl. 1), 84-88. doi: 10.1016/j.rccar.2017.07.005
- *Grünig, E., Ehlken, N., Ghofrani, A., Staehler, G., Meyer, F. J., Juenger, J., Opitz, C. F., Klose, H., Wilkens, H., Rosenkranz, S., Olschewski, H., & Halank, M. (2011). Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Respiration; international review of thoracic diseases*, 81(5), 394–401. <https://doi.org/10.1159/000322475>
- *Grünig, E., Lichtblau, M., Ehlken, N., Ghofrani, H. A., Reichenberger, F., Staehler, G., Halank, M., Fischer, C., Seyfarth, H. J., 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. *The European Respiratory Journal*, 40(1), 84–92. <https://doi.org/10.1183/09031936.00123711>
- Güell Rous M. R. (2021). Rehabilitación respiratoria: del arte a la evidencia [Pulmonary Rehabilitation: From Theory to Practice]. *Open respiratory archives*, 4(1), 100143. <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2021.100143>

- Gutiérrez-Clavería, M.; Beroíza W., T.; Cartagena S., C.; Caviedes S., I.; Céspedes G., J.; Gutiérrez-Navas, M.; Oyarzún G., M.; Palacios M., S. y Schönffeldt G., P. (2009). Prueba de caminata de seis minutos. *Revista Chilena de Enfermedades respiratorias*, 25(1), 15-24. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482009000100003>
- Guillevin, L., Armstrong, I., Aldrighetti, R., Howard, L. S., Ryfstenius, H., Fischer, A., Lombardi, S., Studer, S., & Ferrari, P. (2013). Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society*, 22(130), 535–542. <https://doi.org/10.1183/09059180.00005713>
- Guyatt, G. H., Sullivan, M. J., Thompson, P. J., Fallen, E. L., Pugsley, S. O., Taylor, D. W., & Berman, L. B. (1985). The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Canadian Medical Association Journal*, 132(8), 919–923.
- Hansen, J., Sun, X., Yasunobu, Y., Garafano, R., Gates, G., Barst, R. (2004). Reproducibility of cardiopulmonary exercise measurements in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest Journal*, 126, 816-24.
- Hernández, G. y Rivas, E. (2000). Rehabilitación cardiopulmonar. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*, 48-54.
- Holverda, S., Bogaard, H. J., Groepenhoff, H., Postmus, P. E., Boonstra, A., & Vonk-Noordegraaf, A. (2008). Cardiopulmonary exercise test characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease and associated pulmonary hypertension. *Respiration; international review of thoracic diseases*, 76(2), 160–167. <https://doi.org/10.1159/000110207>
- Humbert, M., Farber, H. W., Ghofrani, H. A., Benza, R. L., Busse, D., Meier, C., & Hoeper, M. M. (2019). Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European Respiratory Journal*, 53(6), 1802004. <https://doi.org/10.1183/13993003.02004-2018>
- Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M. F., Brida, M., Carlsen, J., Coats, A. J. S., Escribano-Subias, P., Ferrari, P., Ferreira, D. S., Ghofrani, H. A., Giannakoulas, G., Kiely, D. G., Mayer, E., Meszaros, G., Nagavci, B., Olsson,

- K. M., Pepke-Zaba, J., Quint, J. K., ... ESC/ERS Scientific Document Group (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, 43(38), 3618–3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
- Jiménez, C.; Escribano, P. y Meneses, R. (2004). Eficacia del sildenafilo por vía oral como terapia de rescate en pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa en tratamiento crónico con prostaciclina. *Revista Cardiología Española*, 946-951.
- Kawamoto, A., Kato, T., Minamino-Muta, E., Okano, Y., Shioi, T., & Kimura, T. (2015). Relationships between nutritional status and markers of congestion in patients with pulmonary arterial hypertension. *International Journal of Cardiology*, 187, 27–28. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.354>
- Kim N. H. (2021). Balloon pulmonary angioplasty - welcome to chronic thromboembolic pulmonary hypertension treatment. *Revista portuguesa de cardiologia*, 40(9), 667–668. <https://doi.org/10.1016/j.repce.2021.08.009>
- Kim, N. H., Papamtheakis, D. G., & Fernandes, T. M. (2021). Evolution of randomized, controlled studies of medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulmonary circulation*, 11(2), 20458940211007373. <https://doi.org/10.1177/20458940211007373>
- Kovacs, G., Agusti, A., Barberà, J. A., Celli, B., Criner, G., Humbert, M., Sin, D. D., Voelkel, N., & Olschewski, H. (2018). Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease. Is there a pulmonary vascular phenotype? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 198(8), 1000–1011. <https://doi.org/10.1164/rccm.201801-0095PP>
- Krowka, M. J., Frantz, R. P., McGoon, M. D., Severson, C., Plevak, D. J., & Wiesner, R. H. (1999). Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 30(3), 641–648. <https://doi.org/10.1002/hep.510300307>
- Kukkonen, M., Puhakka, A., & Halme, M. (2016). Quality of life among pulmonary hypertension patients in Finland. *European Clinical Respiratory Journal*, 3, 26405. <https://doi.org/10.3402/ecrj.v3.26405>

- Ley, S., Fink, C., Risse, F., Ehlken, N., Fischer, C., Ley-Zaporozhan, J., Kauczor, H. U., 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(2), 324–331. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2606-z>
- Li, Y., Wang, R., Tang, J., Chen, C., Tan, L., Wu, Z., Yu, F., & Wang, X. (2015). Progressive muscle relaxation improves anxiety and depression of pulmonary arterial hypertension patients. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*, 2015, 792895. <https://doi.org/10.1155/2015/792895>
- Liguori, G. [Senior Ed.], & American College of Sports Medicine [ACSM]. (2021). *ACSM's Guidelines for exercise testing and prescription* (11 ed.). Wolters Kluwer
- Lisboa, C.; Villafranca, C.; Pertuzé, J.; Leiva, A. y Repetto, P. (1995). Efectos clínicos del entrenamiento muscular inspiratorio en pacientes con limitación crónica del flujo aéreo [Clinical effects of inspiratory muscle training in patients with chronic airflow limitation]. *Revista Médica de Chile*, 123(9), 1108–1115.
- López Chicharro, J. y Fernández Vaquero, A. (2022). *Fisiología del ejercicio* (4 ed.). Panamericana.
- Loscalzo, J., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S., Longo, D., & Jameson, J. L. (2022). *Harrison's Principles of internal medicine* (21 ed.). Mc Graw Hill.
- Löwe, B., Gräfe, K., Ufer, C., Kroenke, K., Grünig, E., Herzog, W., & Borst, M. M. (2004). Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosomatic Medicine*, 66(6), 831–836. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000145593.37594.39>
- Luna-López, R.; Ruiz Martín, A. y Escribano Subías, P. (2022). Pulmonary arterial hypertension. Hipertensión arterial pulmonar. *Medicina Clínica*, 158(12), 622–629. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2022.01.003>
- Macaskill, P., Walter, S. D., & Irwig, L. (2001). A comparison of methods to detect publication bias in meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 20(4), 641–654. <https://doi.org/10.1002/sim.698>
- Marín D., K.; Laude P., R. y Morales D., C. (2008). Entrenamiento físico y educación como parte de la rehabilitación pulmonar en pacientes con EPOC. *Revista chilena de*

- enfermedades respiratorias*, 24(4), 286-290. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482008000400003>
- Martínez, E. (1985). La capacidad aeróbica. *Educacion Física y Deporte -Medellín-*, 7(1-2), 71-77.
- Mathur, M. B. (2024a). Assessing robustness to worst case publication bias using a simple subset meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 384, e076851. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076851>
- Mathur, M. B. (2024b). P-hacking in meta-analyses: A formalization and new meta-analytic methods. *Research synthesis methods*, 15(3), 483–499. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1701>
- Mathur M. B. (2024c). Sensitivity analysis for the interactive effects of internal bias and publication bias in meta-analyses. *Research synthesis methods*, 15(1), 21–43. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1667>
- Mathur, M. B., & VanderWeele, T. J. (2020). Sensitivity analysis for publication bias in meta-analyses. *Journal of the Royal Statistical Society. Series C, Applied statistics*, 69(5), 1091–1119. <https://doi.org/10.1111/rssc.12440>
- McLaughlin, V. V., & Suissa, S. (2010). Prognosis of pulmonary arterial hypertension: the power of clinical registries of rare diseases. *Circulation*, 122(2), 106–108. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.963983>
- McLaughlin, V. V., Archer, S. L., Badesch, D. B., Barst, R. J., Farber, H. W., Lindner, J. R., Mathier, M. A., McGoon, M. D., Park, M. H., Rosenson, R. S., Rubin, L. J., Tapson, V. F., Varga, J., American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents, American Heart Association, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc, & Pulmonary Hypertension Association (2009). ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(17), 1573–1619. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.01.004>

- McLaughlin, V. V., Sitbon, O., Chin, K. M., Galiè, N., Hoeper, M. M., Kiely, D. G., MacDonald, G., Martin, N., Mathai, S. C., Peacock, A., Tawakol, A., Torbicki, A., Noordegraaf, A. V., & Rosenkranz, S. (2024). Initial combination therapy with macitentan and tadalafil in patients with pulmonary arterial hypertension, with and without cardiac comorbidities. *European journal of heart failure*, 10.1002/ejhf.3319. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3319>
- *Mereles, D., Ehlken, N., Kreuzer, S., Ghofrani, S., Hoeper, M. M., Halank, M., Meyer, F. J., Karger, G., Buss, J., Juenger, J., Holzappel, N., Opitz, C., Winkler, J., Herth, F. F., Wilkens, H., Katus, H. A., 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(14), 1482–1489. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618397>
- Montes de Oca, M.; Torres, S. H.; González, Y.; Romero, E.; Hernández, N. y Tálamo, C. (2005). Cambios en la tolerancia al ejercicio, calidad de vida relacionada con la salud y características de los músculos periféricos después de 6 semanas de entrenamiento en pacientes con EPOC. *Archivos de Bronconeumología*, 41(8), 413–418. <https://doi.org/10.1157/13077951>
- Morris, N. R., Kermeen, F. D., Jones, A. W., Lee, J. Y., & Holland, A. E. (2023). Exercise-based rehabilitation programmes for pulmonary hypertension. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD011285. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011285.pub3>
- Müller, J., Hess, J., & Hager, A. (2011). Exercise performance and quality of life is more impaired in Eisenmenger syndrome than in complex cyanotic congenital heart disease with pulmonary stenosis. *International Journal of Cardiology*, 150(2), 177–181. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.04.005>
- *Nagel, C., Benjamin, N., Egenlauf, B., Eichstaedt, C. A., Fischer, C., Palevičiūtė, E., Čelutkienė, J., Harutyunova, S., Mayer, E., Nasereddin, M., Marra, A. M., Grünig, E., & Guth, S. (2021). Effect of Supervised Training Therapy on Pulmonary Arterial Compliance and Stroke Volume in Severe Pulmonary Arterial Hypertension and Inoperable or Persistent Chronic Thromboembolic Pulmonary

Hypertension. *Respiration; international review of thoracic diseases*, 100(5), 369–378. <https://doi.org/10.1159/000512316>

- *Nagel, C., Prange, F., Guth, S., Herb, J., Ehlken, N., Fischer, C., Reichenberger, F., Rosenkranz, S., Seyfarth, H. J., 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. *PLoS one*, 7(7), e41603. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041603>
- 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., ... ATS/ERS Pulmonary Rehabilitation Writing Committee (2006). American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173(12), 1390–1413. <https://doi.org/10.1164/rccm.200508-1211ST>
- Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., 3rd, Guyton, R. A., O'Gara, P. T., Ruiz, C. E., Skubas, N. J., Sorajja, P., Sundt, T. M., 3rd, Thomas, J. D., Anderson, J. L., Halperin, J. L., Albert, N. M., Bozkurt, B., Brindis, R. G., Creager, M. A., Curtis, L. H., DeMets, D., ... American Heart Association (2014). 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 148(1), e1–e132. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.05.014>
- Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., 3rd, Fleisher, L. A., Jneid, H., Mack, M. J., McLeod, C. J., O'Gara, P. T., Rigolin, V. H., Sundt, T. M., 3rd, & Thompson, A. (2017). 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 135(25), e1159–e1195. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000503>

- Organización Mundial de la Salud. (2022, 17 de junio). Salud mental: fortalecer nuestra respuesta. http://www.who.int/topics/mental_health/es
- Palma P., S. y Delgado R., M. (2006). Consideraciones prácticas acerca de la detección del sesgo de publicación. *Gaceta Sanitaria*, 20(Supl 3), 10-16.
- Pandey, A., Garg, S., Khunger, M., Garg, S., Kumbhani, D. J., Chin, K. M., & Berry, J. D. (2015). Efficacy and Safety of Exercise Training in Chronic Pulmonary Hypertension: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation. Heart failure*, 8(6), 1032–1043. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002130>
- Pugh, M. E., Hemnes, A. R., & Robbins, I. M. (2013). Combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Clinics in Chest Medicine*, 34(4), 841–855. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2013.08.007>
- Pynnaert, C., Lamotte, M., & Naeije, R. (2010). Aerobic exercise capacity in COPD patients with and without pulmonary hypertension. *Respiratory Medicine*, 104(1), 121–126. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.06.006>
- Rabinovich, R. (2005). *Función muscular periférica y entrenamiento físico en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica*. http://www.tdr.cesca.es/TESIS_UB/AVAILABLE/TDX-0811106-123852/RRS_TESIS_DEFINITIVA.pdf
- Rabinovich, R.; Vilaro, J. y Roca, J. (2004). *Evaluación de la tolerancia al ejercicio en pacientes con EPOC. Prueba de marcha de 6 minutos*. http://www.alfa1.org/info_alfa1_enfermedad_pulmonar_ejercicios_rehab_muscular.htm.
- Rich S. (2012). The 6-minute walk test as a primary endpoint in clinical trials for pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(13), 1202–1203. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.03.080>
- Rodríguez González-Moro, J. M.; Bravo Q., L.; Alcázar N., B.; Alfageme M., I. y Díaz L., S. (2020). Oxígeno terapia continua domiciliaria. *Open Respir. Arch.*, 2(2), 33–45. <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2020.03.004>
- Rubin L. J. (2013). Pulmonary hypertension: current management and future directions. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 218, 551–555. https://doi.org/10.1007/978-3-642-38664-0_22

- Rubin, L. J., Galiè, N., Grimminger, F., Grünig, E., Humbert, M., Jing, Z. C., Keogh, A., Langleben, D., Fritsch, A., Menezes, F., Davie, N., & Ghofrani, H. A. (2015). Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *The European Respiratory Journal*, *45*(5), 1303–1313. <https://doi.org/10.1183/09031936.00090614>
- Sahni, S., Capozzi, B., Iftikhar, A., Sgouras, V., Ojrzanowski, M., & Talwar, A. (2015). Pulmonary rehabilitation and exercise in pulmonary arterial hypertension: An underutilized intervention. *Journal of Exercise Rehabilitation*, *11*(2), 74–79. <https://doi.org/10.12965/jer.150190>
- Sanchez, O., Helley, D., Couchon, S., Roux, A., Delaval, A., Trinquart, L., Collignon, M. A., Fischer, A. M., & Meyer, G. (2010). Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, *8*(6), 1248–1255. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03844.x>
- Savarese, G., Paolillo, S., Costanzo, P., D'Amore, C., Cecere, M., Losco, T., Musella, F., Gargiulo, P., Marciano, C., & Perrone-Filardi, P. (2012). Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology*, *60*(13), 1192–1201. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.083>
- Shear, B. R., & Briggs, D. C. (2024). Measurement issues in causal inference. *Asia Pacific Educ. Rev.* <https://doi.org/10.1007/s12564-024-09942-9>
- Shi, L., & Lin, L. (2019). The trim-and-fill method for publication bias: practical guidelines and recommendations based on a large database of meta-analyses. *Medicine*, *98*(23), e15987. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015987>
- Simonneau, G., Gatzoulis, M. A., Adatia, I., Celermajer, D., Denton, C., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, M. A., Krishna Kumar, R., Landzberg, M., Machado, R. F., Olschewski, H., Robbins, I. M., & Souza, R. (2013). Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, *62*(25 Suppl), D34–D41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.029>

- Simonneau, G., Montani, D., Celermajer, D. S., Denton, C. P., Gatzoulis, M. A., Krowka, M., Williams, P. G., & Souza, R. (2019). Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *The European Respiratory Journal*, *53*(1), 1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
- Smart, N. A., Waldron, M., Ismail, H., Giallauria, F., Vigorito, C., Cornelissen, V., & Dieberg, G. (2015). Validation of a new tool for the assessment of study quality and reporting in exercise training studies: TESTEX. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, *13*(1), 9–18. <https://doi.org/10.1097/XEB.000000000000020>
- Spruit, M. A., Rochester, C. L., Pitta, F., Kenn, K., Schols, A. M. W. J., Hart, N., Wouters, E. F. M., Nava, S., Dreher, M., Janssen, D. J. A., Johnson, M. J., Curtis, R. J., Sastry, M., & Franssen, F. M. E. (2019). Pulmonary rehabilitation, physical activity, respiratory failure and palliative respiratory care. *Thorax*, *74*(7), 693–699. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212044>
- Spruit, M. A., Singh, S. J., Garvey, C., ZuWallack, R., Nici, L., Rochester, C., Hill, K., Holland, A. E., Lareau, S. C., Man, W. D., Pitta, F., Sewell, L., Raskin, J., Bourbeau, J., Crouch, R., Franssen, F. M., Casaburi, R., Vercoulen, J. H., Vogiatzis, I., Gosselink, R., ... ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation (2013). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *188*(8), e13–e64. <https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1634ST>
- Sterne, J. A., Egger, M., & Smith, G. D. (2001). Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, *323*(7304), 101–105. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7304.101>
- Sterne, J. A., Gavaghan, D., & Egger, M. (2000). Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. *Journal of Clinical Epidemiology*, *53*(11), 1119–1129. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(00\)00242-0](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(00)00242-0)

- Stuck, A. E., Rubenstein, L. Z., & Wieland, D. (1998). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. Asymmetry detected in funnel plot was probably due to true heterogeneity. *BMJ (Clinical research ed.)*, *316*(7129), 469–471.
- Sun, X. G., Hansen, J. E., Oudiz, R. J., & Wasserman, K. (2001). Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*, *104*(4), 429–435. <https://doi.org/10.1161/hc2901.093198>
- Talwar, A., Sahni, S., Kim, E. J., Verma, S., & Kohn, N. (2015). Dyspnea, depression and health related quality of life in pulmonary arterial hypertension patients. *Journal of Exercise Rehabilitation*, *11*(5), 259–265. <https://doi.org/10.12965/jer.150230>
- Thomas, J. R., Martin, P. E., Etnier, J. L., & Silverman, S. J. (2023). *Research methods in physical activity* (8 ed.). Human Kinetics.
- Tran, D., Munoz, P., Lau, E. M. T., Alison, J. A., Brown, M., Zheng, Y., Corkery, P., Wong, K., Lindstrom, S., Celermajer, D. S., Davis, G. M., & Cordina, R. (2021). Inspiratory Muscle Training Improves Inspiratory Muscle Strength and Functional Exercise Capacity in Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Pilot Randomised Controlled Study. *Heart, lung & circulation*, *30*(3), 388–395. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.06.006>
- Tsuboi, Y., Tanaka, H., Nishio, R., Sawa, T., Terashita, D., Nakayama, K., Satomi-Kobayashi, S., Sakai, Y., Emoto, N., & Hirata, K. I. (2017). Associations of Exercise Tolerance With Hemodynamic Parameters for Pulmonary Arterial Hypertension and for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, *37*(5), 341–346. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000257>
- Ulrich, S., Hasler, E. D., Saxer, S., Furian, M., Müller-Mottet, S., Keusch, S., & Bloch, K. E. (2017). Effect of breathing oxygen-enriched air on exercise performance in patients with precapillary pulmonary hypertension: randomized, sham-controlled cross-over trial. *European Heart Journal*, *38*(15), 1159–1168. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx099>
- Ulrich, S., Saxer, S., Hasler, E. D., Schwarz, E. I., Schneider, S. R., Furian, M., Bader, P. R., Lichtblau, M., & Bloch, K. E. (2019). Effect of domiciliary oxygen therapy on

- exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a randomised, placebo-controlled trial. *The European Respiratory Journal*, 54(2), 1900276. <https://doi.org/10.1183/13993003.002762019>
- Valentin, S., Maurac, A., Sitbon, O., Beurnier, A., Gomez, E., Guillaumot, A., Textoris, L., Fay, R., Savale, L., Jaïs, X., Montani, D., Picard, F., Mornex, J. F., Prevot, G., Chabot, F., Humbert, M., & Chaouat, A. (2021). Outcomes of patients with decreased arterial oxyhaemoglobin saturation on pulmonary arterial hypertension drugs. *The European Respiratory Journal*, 58(5), 2004066. <https://doi.org/10.1183/13993003.04066-2020>
- Weinstein, A. A., Chin, L. M., Keyser, R. E., Kennedy, M., Nathan, S. D., Woolstenhulme, J. G., Connors, G., & Chan, L. (2013). Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Medicine*, 107(5), 778–784. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.02.006>
- White, J., Hopkins, R. O., Glissmeyer, E. W., Kitterman, N., & Elliott, C. G. (2006). Cognitive, emotional, and quality of life outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Research*, 7(1), 55. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-7-55>
- William, F. K. A. (2024). Mastering validity and reliability in academic research: Meaning and significance. *International Journal of Research Publications*, 144(1), 287-292. <http://dx.doi.org/10.47119/IJRP1001441320246160>
- Wilmore, J. y Costill, D. (2006). *Fisiología del esfuerzo y del deporte* (5 ed.). Editorial Paidotribo.
- Wojciuk, M., Ciolkiewicz, M., Kuryliszyn-Moskal, A., Chwiesko-Minarowska, S., Sawicka, E., Ptaszynska-Kopczynska, K., & Kaminski, K. (2021). Effectiveness and safety of a simple home-based rehabilitation program in pulmonary arterial hypertension: an interventional pilot study. *BMC sports science, medicine & rehabilitation*, 13(1), 79. <https://doi.org/10.1186/s13102-021-00315-y>
- Yan, L., Shi, W., Liu, Z., Zhao, Z., Luo, Q., Zhao, Q., Jin, Q., Zhang, Y., Li, X., & Duan, A. (2021). The benefit of exercise-based rehabilitation programs in patients with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized

- controlled trials. *Pulmonary Circulation*, 11(2), 20458940211007810.
<https://doi.org/10.1177/20458940211007810>
- Yuan, P., Yuan, X. T., Sun, X. Y., Pudasaini, B., Liu, J. M., & Hu, Q. H. (2015). Exercise training for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 178, 142–146.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.161>
- Zagolin B., M. y Llancaqueo V., M. (2015). Hipertensión pulmonar: importancia de un diagnóstico precoz y tratamiento específico / Pulmonary hypertension: importance of early diagnosis and specific treatment. *Rev. Med. Clin. CONDES*, 26(3) 344-356.
- Zagolin B., M.; Wainstein G., E.; Uriarte G. C., P. y Parra R., C. (2006). Caracterización clínica, funcional y hemodinámica de la población con hipertensión pulmonar arterial evaluada en el Instituto Nacional del Tórax. *Revista Médica de Chile*, 134(5), 589-595. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872006000500007>
- Zanders, B. R., Currier, B. S., Harty, P. S., Zabriskie, H. A., Smith, C. R., Stecker, R. A., Richmond, S. R., Jagim, A. R., & Kerksick, C. M. (2021). Changes in Energy Expenditure, Dietary Intake, and Energy Availability Across an Entire Collegiate Women's Basketball Season. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 35(3), 804–810. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002783>
- Zelt, J. G. E., Sugarman, J., Weatherald, J., Partridge, A. C. R., Liang, J. C., Swiston, J., Brunner, N., Chandy, G., Stewart, D. J., Contreras-Dominguez, V., Thakrar, M., Helmersen, D., Varughese, R., Hirani, N., Umar, F., Dunne, R., Doyle-Cox, C., Foxall, J., & Mielniczuk, L. (2022). Mortality trends in pulmonary arterial hypertension in Canada: a temporal analysis of survival per ESC/ERS guideline era. *The European Respiratory Journal*, 59(6), 2101552.
<https://doi.org/10.1183/13993003.01552-2021>
- Zelniker, T. A., Huscher, D., Vonk-Noordegraaf, A., Ewert, R., Lange, T. J., Klose, H., Dumitrescu, D., Halank, M., Held, M., Gall, H., Pittrow, D., Hoepfer, M. M., & Frankenstein, L. (2018). The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Clinical Research in Cardiology: official journal of the German Cardiac Society*, 107(6), 460–470.
<https://doi.org/10.1007/s00392-018-1207-5>

- Zeng, X., Chen, H., Ruan, H., Ye, X., Li, J., & Hong, C. (2020). Effectiveness and safety of exercise training and rehabilitation in pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thoracic Disease*, *12*(5), 2691–2705. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.03.69>
- Zhao, Q. H., Wang, L., Pudasaini, B., Jiang, R., Yuan, P., Gong, S. G., Guo, J., Xiao, Q., Liu, H., Wu, C., Jing, Z. C., & Liu, J. M. (2017). Cardiopulmonary exercise testing improves diagnostic specificity in patients with echocardiography-suspected pulmonary hypertension. *Clinical Cardiology*, *40*(2), 95–101. <https://doi.org/10.1002/clc.22635>
- Zhao, Y. L., Yuan, P., Zhao, Q. H., Gong, S. G., Zhang, R., He, J., Luo, C. J., Qiu, H. L., Liu, J. M., Wang, L., & Jiang, R. (2021). Comparative Effectiveness of Exercise Training for Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension After Pulmonary Endarterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *8*, 664984. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.664984>
- Zhong, X. J., Jiang, R., Yang, L., Yuan, P., Gong, S. G., Zhao, Q. H., Luo, C. J., Qiu, H. L., Li, H. T., Zhang, R., He, J., Wang, L., Tang, J., & Liu, J. M. (2022). Peak oxygen uptake is a strong prognostic predictor for pulmonary hypertension due to left heart disease. *BMC Cardiovascular Disorders*, *22*(1), 137. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02574-0>
- *Zöller, D., Siaplaouras, J., Apitz, A., Bride, P., Kaestner, M., Latus, H., Schranz, D., & Apitz, C. (2016). Home exercise training in children and adolescents with pulmonary arterial hypertension: A pilot study. *Pediatric Cardiology*, *38*(1), 191–198. <https://doi.org/10.1007/s00246-016-1501-9>. Epub 2016 Nov 14.