



Artículo de revisión

Beneficios del ejercicio en pacientes con hipertensión pulmonar: Revisión bibliográfica

Carolina Bascuñán¹, Jorge Cancino²

1. Kinesióloga, Magister de Fisiología Clínica del ejercicio. Facultad de Medicina, Universidad Mayor, Santiago, Chile.

2. Médico. Facultad de Medicina. Escuela de Kinesiología, Universidad Mayor, Santiago, Chile.

Revisión para optar a grado de magister en fisiología clínica del ejercicio Año 2015

Recibido 6 de enero 2016 / Aceptado 19 de abril 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35: 56-64

La Hipertensión Pulmonar (HTP) es un desorden progresivo caracterizado por el incremento de la presión en arterias pulmonares¹. Se caracteriza por cambios en la mayoría de las arterias pulmonares distales, lo que provoca un aumento de la resistencia vascular pulmonar, aumenta la presión y restringe el flujo de sangre a través de la circulación pulmonar²⁻³. El aumento de presión de la arteria pulmonar produce una sobrecarga ventricular derecha, con hipertrofia y dilatación ventricular².

La HTP produce manifestaciones como disnea, mareo, edema de extremidades inferiores y dolor torácico, lo que interfiere mucho en la realización de actividades de la vida diaria y deterioro de la calidad de vida¹.

El 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 podría conducir a un empeoramiento de la hemodinámica vascular pulmonar y deterioro de la función cardíaca derecha. Algunos estudios sobre la práctica de ejercicio supervisado⁴ y en domicilio⁵ indican que es más segura la realización de manera supervisada y monitorizada por el alto riesgo de eventos adversos graves en estos pacientes. En esta revisión se analiza la evidencia acerca de los beneficios del ejercicio en mejorar la distancia recorrida en el Test de Marcha de 6 minutos, el incremento del consumo de oxígeno y la mejoría de la calidad de vida en pacientes con HTP.

Palabras claves: hipertensión pulmonar, entrenamiento físico, test de marcha de 6 minutos, rehabilitación.

Correspondencia:
Carolina Bascuñán
cbascunan@alemana.cl



Benefits of exercise in patients with Pulmonary Artery Hypertension: a review

Pulmonary Artery Hypertension (PAH) is a progressive disorder characterized by an increased pressure in the main pulmonary arteries related to changes in the distal pulmonary arterial vasculature leading to an increased pulmonary vascular resistance¹⁻³. A pressure overload of the right ventricle, dilation and hypertrophy follow.¹⁻³ Fainting, leg edema and chest pain greatly interfere with daily activities and quality of life. Exercise has not routinely been used in these patients for concerns about a deterioration of pulmo-

nary artery hemodynamics and right ventricular function. In some studies exercise has been reported to be safer in a supervised situation at home. Herein, we analyzed available evidence of the benefits of exercise through the increase in distance during the 6 min walk test, increment in oxygen consumption and improvement in quality of life in patients with PAH

Keywords: pulmonary hypertension, exercise training, six-minute walk test rehabilitation



Introducción

La Hipertensión Pulmonar (HTP) una serie de patologías que generan un aumento progresivo en la resistencia vascular pulmonar y por ende, un incremento de la presión en arterias pulmonares¹. La presión intravascular restringe el flujo de sangre a través de la circulación pulmonar²⁻³ y el aumento de presión de la arteria pulmonar produce una sobrecarga ventricular derecha, hipertrofia y dilatación ventricular²⁻⁴. Esto incide en la sobrevivencia de estos pacientes, llegándose a estimar una sobrevida entre el 60 y 70% tres años después de realizado el diagnóstico⁶.

Esta patología tiene múltiples etiologías y puede ser idiopática o bien asociada a otras condiciones como las enfermedades autoinmunes, o ser de origen trombotico⁶. El diagnóstico debe realizarse por cateterización del corazón derecho y está determinado por una presión media de la arteria pulmonar superior a los 25 mmHg. La respuesta fisiológica de la vasculatura pulmonar al realizar ejercicio es diferente de lo normal en los individuos con HTP que, generalmente, muestran una capacidad de ejercicio reducida⁷. Se cree que la limitación en la realización de actividad física de estos pacientes es debida a una hipoperfusión relativa de las áreas bien ventiladas del pulmón, un umbral aeróbico e hipoxemia generando disnea y fatiga a bajas cargas de ejercicio⁸. La debilidad del cuádriceps juega un rol fundamental e independiente a indicadores cardiacos de limitación en pacientes con HTP⁹.

La HTP produce manifestaciones como disnea, mareo, edema de extremidades inferiores y dolor torácico, lo que interfiere mucho con la realización de actividades de la vida diaria y lleva a deterioro de la calidad de vida¹. La limitación en la realización de actividad física de estos pacientes se cree debida a una hipoperfusión relativa de las áreas bien ventiladas del pulmón, un umbral aeróbico bajo y a hipoxemia⁸. Por otra parte, la debilidad del cuádriceps juega un rol fundamental e independiente a indicadores cardiacos de limitación periférica en pacientes con HTP⁹.

El ejercicio físico ha demostrado eficacia en personas con otras enfermedades respiratorias y cardiovasculares¹⁰⁻¹³. Sin embargo, la práctica de ejercicio no se ha utilizado como terapia habitual en HTP debido a la percepción del riesgo de muerte súbita cardiaca 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. Ahora, con los avances en el tratamiento farmacológico y el aumento de la seguridad y los buenos resultados con la práctica de ejercicio en esta población se ha inclinado la balanza hacia los beneficios versus los riesgos¹.

Las pruebas de esfuerzo pueden cuantificar indirectamente la disnea y la fatiga, dos de los síntomas más comunes de los

pacientes con HTP. El aumento en la distancia recorrida en el Test de marcha de 6 minutos, la mejoría de la calidad de vida y el aumento del VO₂ peak desde el inicio hasta el final de un programa de ejercicio podrían llevar a una mejoría sintomática e incluso una disminución de la mortalidad¹⁴.

Actualmente, se siguen publicando algunos estudios sobre la práctica de ejercicio supervisado⁴ y en domicilio⁵, y es conveniente discutir la evidencia disponible acerca del ejercicio como herramienta terapéutica en pacientes con HTP. El objetivo de esta revisión bibliográfica es describir los efectos benéficos del ejercicio en pacientes con HTP.

El ejercicio como terapia no farmacológica para HTP

La Hipertensión Pulmonar (HTP) se caracteriza por un aumento progresivo en la resistencia vascular pulmonar, sobrecarga ventricular derecha y eventual muerte¹⁵. Las intervenciones farmacológica en HTP incluyen inhibidores de la fosfodiesterasa, antagonistas del receptor de endotelina y prostaciclina¹⁶. 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 sintomático¹⁷. 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 vida¹⁸.

Puede parecer contradictorio pero, varios estudios han demostrado una mayor correlación entre la tolerancia al ejercicio y deterioro periférico secundario, que correlación con alteraciones hemodinámicas en pacientes con HTP¹⁹. Esto es porque los cambios que se producen en la periferia como consecuencia de los efectos sistémicos de la insuficiencia cardíaca a menudo se convierten en los factores que limitan el ejercicio, más que la disfunción del órgano que inició el síndrome²⁰.

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 arterias pulmonares y acelerar el proceso proliferativo²¹. Actualmente, se ha observado mediante resonancia magnética un aumento significativo en la velocidad peak del flujo sanguíneo ($p = 0,012$) y de la perfusión pulmonar ($p = 0,017$) en el sujetos entrenados durante 3 semanas mientras el grupo control se mantuvo sin cambios significativos²². En una reciente revisión sistemática y metanálisis de los artículos existentes de ejercicio en pacientes con HTP, se objetivó una reducción de la presión sistólica de arterias pulmonares en 3,7 mmHg, estadísticamente significativo²³.

En relación a la reducción de frecuencia cardíaca en repo-



so, la presión arterial pulmonar sistólica y la presión arterial sistémica diastólica, Grunig y cols²⁴ observaron una mejoría significativa en esas variables además de la mejoría de la distancia recorrida en el Test de marcha de 6 minutos y consumo peak de oxígeno. Paralelamente, la tasa de supervivencia a 1 y 2 años fueron 100% y 95%, respectivamente.

En un estudio prospectivo que incluyó 183 pacientes con HTP por distintas causas, hubo una baja tasa de eventos adversos graves en los sujetos entrenados y se observó una mejoría significativa en la distancia recorrida en el Test de marcha de 6 minutos, aumento del consumo de oxígeno peak (VO₂ peak) y mejoría de la calidad de vida medida con el cuestionario SF-36²⁵.

Los eventos adversos considerados graves son el presíncope y el síncope durante o después del ejercicio. Además, la aparición de arritmias puede determinar la suspensión del ejercicio por lo que se sugiere mantener monitoreo mediante telemetría en los grupos de entrenamiento. A pesar de esto, la incidencia de eventos adversos graves es de alrededor de un 4% en programas supervisados²⁵ y aumenta significativamente en programas domiciliarios de entrenamiento, lo que sugiere que el ejercicio en estos pacientes de alto riesgo, debe realizarse de manera supervisada en un centro hospitalario especializado.

Los pacientes con HTP entrenados mediante ejercicio aeróbico y fortalecimiento muscular, en el contexto de una terapia médica optimizada, han demostrado un aumento de la capacidad aeróbica en el Test de Marcha 6 minutos y mejoría en cuestionarios de calidad de vida⁵. Un programa estándar de entrenamiento aeróbico continuo o interválico de bajas cargas ha mostrado ser una terapia segura y eficaz en pacientes con HTP, o al menos, no parece empeorar el cuadro^{5,24-26}. En la mayoría de los estudios la carga del entrenamiento aeróbico se determina al 60-80% de la frecuencia cardiaca máxima alcanzada en un Test Cardiopulmonar previo, sin superar en la mayoría de los casos los 120 lat/min²⁷⁻⁶⁻⁵⁻²⁴. Además, el programa estándar, adiciona entrenamiento muscular mediante ejercicio resistido con bajas cargas por 5 veces a la semana²⁵.

El ejercicio de fortalecimiento muscular o ejercicio resistido ha demostrado un efecto positivo contrarrestando los efectos deletéreos de la atrofia muscular inducido por la inactividad²⁸. El ejercicio resistido tiene una carga ventilatoria relativamente baja²⁹ y puede restringir la aparición de efectos adversos en este tipo de pacientes como las arritmias inducidas por ejercicio físico. Se ha demostrado efectos favorables en la fuerza de cuádriceps posiblemente a través de influir en el balance anabólico-catabólico, principalmente, mediante la regulación de la miostatina³⁰. El entrenamiento muscular

también ha mostrado un incremento de la capilarización del cuádriceps de hasta un 30% por célula muscular, asociado a una mejora en la morfología y fuerza de este músculo³¹.

Según el tipo de contracción que se genere a nivel muscular, éstas pueden ser concéntricas o excéntricas, que se puede expresar también como “contracción de acortamiento y de alargamiento muscular”, respectivamente. El ejercicio excéntrico ha sido usado con mayor frecuencia en pacientes con intolerancia al ejercicio ya que genera menor estrés tanto cardiorrespiratorio y metabólico³². Es generalmente aceptado que los protocolos que utilizan entrenamiento muscular excéntrico generan ganancias mayores en cuanto a masa muscular, fuerza y adaptaciones neurológicas en pacientes añosos, con cardiopatías y enfermedades crónicas³³. Sin embargo, aún no se han publicado estudios en población con HTP que utilicen predominantemente ejercicio excéntrico como parte del tratamiento.

Importancia de la capacidad funcional en HTP

La distancia recorrida en el Test de marcha de 6 minutos es un indicador de la capacidad funcional y predictor de morbimortalidad para muchas patologías, incluyendo la HTP. En la práctica actual la distancia recorrida en este test es lo más utilizado como criterio para evaluar capacidad funcional y el beneficio de las terapias farmacológicas y tipos de entrenamiento en pacientes con HTP¹.

En una revisión sistemática y metanálisis de estudios controlados de Buys y cols¹, se pudo objetivar una mejoría significativa de la distancia recorrida en el Test de marcha de 6 minutos posterior a ejercicio combinado (aeróbico y resistido) de 72,2 m en promedio, mayor que en un metanálisis previo que mostró 62,2 m de mejoría³⁴. La duración del entrenamiento fue de 12 semanas (entre 3 -15 semanas), con una duración media de 46 minutos por sesión (rango de 30 -60 minutos) e intensidad entre 60 – 80% de la frecuencia cardiaca máxima teórica¹.

En un estudio prospectivo que incluyó 183 pacientes de Grunig y cols²⁵, la mejoría en el Test de marcha de 6 min después de 3 semanas de entrenamiento supervisado intrahospitalario fue 68 ± 46 m y a las 12 semanas, de continuación en domicilio, fue 78 ± 49,5 m. La mejoría es esta variable fue similar en pacientes con HTP de distinta etiología.

La Rehabilitación ambulatoria en centros especializados también ha mostrado incremento en la distancia recorrida en el Test de marcha de 6 minutos. Fox y cols⁴ mostraron en un ensayo clínico la mejoría de 32 m posterior a 24 sesiones de entrenamiento combinado, mientras su grupo control disminuyó esta variable en 26 mt. Chan y cols²⁶ utilizaron la caminata en treadmill al 70-80% de la FC de reserva como



forma de ejercicio y obtuvieron, después de 10 semanas, una mejoría de la distancia recorrida en 6 minutos de 56 ± 45 m, estadísticamente significativa.

La distancia mínima significativa para pacientes con HTP, estudiado por Mathai y cols, fue de 33 m³⁵. Se ha propuesto un cambio de más de 50 metros como significativo de un cambio clínicamente valioso en la mayoría de estados de la enfermedad³⁶.

Hasta el año 2012 las mejorías en la distancia recorrida en el Test de marcha de 6 minutos asociada al tratamiento médico no se relacionaban con un mejor pronóstico a largo plazo³⁷. Sin embargo, se sabe que una distancia recorrida en el Test

de marcha de 6 minutos de menos de 330 m se relaciona con una mayor mortalidad en HTP³⁸. Adicional a esto, Golpe y cols³⁹ informaron en sus resultados que una distancia recorrida menor de 400 m es predictivo de un pronóstico significativamente peor, considerando mayor riesgo de hospitalización y muerte. Se prevé que el aumento promedio de 72 m observado en la revisión sistemática y metanálisis de Buys y cols¹, habrá logrado que los pacientes más débiles alcancen distancias superiores 400 m que puede llevar a un pronóstico más favorable.

El Test Cardiopulmonar es el método más preciso para evaluar los cambios asociados con la práctica de ejercicio⁴⁰. A

Tabla 1.- Las Características y principales resultados de ensayos clínicos randomizados sobre el efecto del ejercicio en pacientes con HAP

Autor y año	Tipo de ejercicio	Intensidad	Duración	Resultados
Grunig (25)	Ejercicio aeróbico interválico en cicloergómetro 7 veces/semana, caminata, ejercicios con mancuernas y entrenamiento respiratorio.	Cicloergómetro a 10 – 60 Watts, mancuernas 500-1000 gr. y ej aeróbico continuo al 60% - 80% de VO2 peak.	3 semanas en hospital y 15 semanas en casa.	Mejoría significativa en Test de marcha ($78 \pm 49,5$ m), VO2 peak, pulso de O2, carga alcanzada en Watts y calidad de vida Cuestionario SF-36.
Mereles (5)	Ejercicio interválico en bicicleta 7 veces/semana, 60 minutos de caminata, 30 minutos de ejercicio resistido y 30 minutos de entrenamiento respiratorios 5 veces/semana.	Aeróbico continuo al 60% - 80% de VO2 peak e interválico a baja carga.	3 semanas en hospital y 12 semanas en casa.	Mejoría significativa en Test de marcha (96 ± 61 m), carga alcanzada en Watts y calidad de vida Cuestionario SF-36.
Chan (26)	Ejercicio aeróbico en caminadora 30-45 minutos por sesión, 2-3 veces/semana.	70-80% de la FC de reserva de cada paciente.	10 semanas.	Mejoría significativa en Test de marcha (56 ± 45 m), tiempo de ejercicio, carga alcanzada en Watts y calidad de vida Cuestionario SF-36.
Fox(4)	2 veces/semana de ejercicio interválico en caminadora, bicicleta y escaladora las primeras 6 semanas y ejercicio aeróbico continuo sumado a ejercicio resistido las otras 6 semanas.	60% - 80% de VO2 peak.	12 semanas.	Mejoría significativa en Test de marcha (32 ± 11 m), carga alcanzada en Watts y VO2 peak.
Weinstein (6)	3 veces/semana de caminata en treadmill por 30-45 minutos por sesión.	70% - 80% de VO2 peak.	12 semanas.	Mejoría significativa en Test de marcha (53 ± 44 m), tiempo de ejercicio y carga alcanzada en Watts.



pesar de que se utiliza con menos frecuencia por su costo y complejidad, el Test Cardiopulmonar es considerado como la medida Gold Standard de la capacidad aeróbica en pacientes con HTP⁴¹. La medición se realiza mediante ejercicio incremental, sin embargo, el deterioro funcional de los pacientes con HTP no permite alcanzar el VO₂ máx según la norma 7, por lo que se analiza el VO₂ peak alcanzado como resultado final.

El VO₂ peak se puede relativizar y transformar en unidad de MET (equivalente metabólico, es igual a 3,5 mlO₂/Kg/min). La relevancia clínica de este valor radica en que por cada MET de ejercicio alcanzado superior a 4 METS, hay una reducción 12-20% en la mortalidad por causa cardiovascular⁴².

En un ensayo clínico Fox y cols 4 objetivaron, en pacientes con HAP, una mejoría de 1,1 mlO₂/Kg/min de VO₂ peak 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 el Test de marcha de 6 minutos. En el estudio prospectivo de Grunig y cols²⁵ también se observó una mejoría de 1,4 mlO₂/Kg/min después de 3 semanas de entrenamiento. Chan y cols 26 obtuvieron una mejoría significativa en el tiempo de tolerancia al esfuerzo y carga alcanzada en el Test Cardiopulmonar, sin embargo, la mejoría de 1,5 mlO₂/Kg/min de VO₂ peak posterior a 10 semanas de entrenamiento en treadmill no tuvo significancia estadística.

En la revisión sistemática y metanálisis de Buys y cols¹, los 3 estudios incluidos que analizaban diferencias del VO₂ peak pre y post entrenamiento, mostraron una mejoría significativa del VO₂ peak alcanzado posterior al entrenamiento físico (2,6 mlO₂/Kg/min, p=0,02). Este resultado también está en consonancia con varios otros pequeños estudios no controlados⁴³ y añade más evidencia para apoyar la práctica de ejercicio para aumentar VO₂ peak en esta población.

Previo al metanálisis de Buys y cols, se publicó una revisión sistemática y metanálisis de Yuan y cols³⁴ donde el incremento significativo del VO₂ peak después de 3 semanas de entrenamiento fue 1,3 mlO₂/Kg/min y posterior a 10, 12 o 15 semanas, de 1,7 mlO₂/Kg/min. Con todo, la mejoría del test de marcha de 6min ha sido un resultado más consistente que el aumento del VO₂ peak.¹

Implicancias del ejercicio sobre la calidad de vida

Los pacientes con HTP experimentan con frecuencia una calidad de vida empobrecida y limitaciones importantes en su habilidad de realizar ejercicio²⁶. Un reciente estudio de Talwar y cols⁴⁵ 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 demuestra el año 2004 Lowe y cols⁴⁶. Asociado a la mejoría física, hay evidencia que sustenta la mejoría en aspectos psicológicos. En un estudio realizado por Chan y cols²⁶ se determinó como resultado secundario el efecto significativo de una rutina de caminata intensa en treadmill, 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.

Un estudio de origen chino evaluó el efecto de técnicas de relajación sobre la ansiedad, depresión y calidad de vida de los pacientes con HTP. Ciento treinta pacientes fueron asignados aleatoriamente hacia un grupo control y otro de intervención con técnicas de relajación. Después de 12 semanas, el grupo de intervención mostró una mejoría significativa en la ansiedad, la depresión, la calidad de vida en general (p < 0,05), pero no en el componente físico o la distancia recorrida en 6 minutos⁴⁷.

En la revisión sistemática y metanálisis de Yuan y cols³⁴ que incluyó ensayos clínicos y estudios observacionales hasta octubre del 2014, se analizó la calidad de vida como uno de los resultados secundarios. Al comparar con el valor inicial, después de 15 semanas de entrenamiento, el puntaje total de la calidad de vida del cuestionario SF-36 mejoró en promedio 6,6 puntos en 4 estudios observacionales (p=0,0001) donde el funcionamiento físico mejoró en promedio 10,4 puntos, el rol físico en promedio 12,1 puntos y el funcionamiento social en promedio 11,6 puntos, así como rol emocional mejoró en promedio 14,3 puntos. Para todos los subanálisis hubo significancia estadística (p < 0,05). No hubo cambios en el dolor corporal, percepción de salud general, vitalidad y salud mental en estos estudios. Esto último puede deberse a un entrenamiento de corta duración; además, no hubo ensayos clínicos controlados.

La calidad de vida está, sólo en parte, afectada por la condición física, y se cree que muchos otros factores desconocidos influyen en la percepción de salud del paciente³⁴. El efecto de la práctica de ejercicio en la calidad de vida de estos pacientes necesita más investigación.

Conclusión

La terapia farmacológica para la HTP ha mejorado el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, los pacientes continúan experimentando síntomas significativos al esfuerzo acompañado de una capacidad funcional reducida y dismi-



nución de la calidad de vida.

Los médicos deben conocer los efectos positivos del entrenamiento físico, intervención no farmacológica que mejora la calidad de los pacientes con HTP. La evidencia 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. Por ser una población de alto riesgo de eventos adversos graves durante el ejercicio, el entrenamiento debe realizarse bajo supervisión de profesionales expertos en ejercicio, con mo-

nitoreo de arritmias y registro de la respuesta presora durante y después de la realización de la terapia.

A pesar de que una alta dosis de ejercicio aeróbico determina buenos resultados en capacidad funcional y calidad de vida, su combinación con ejercicio resistido y entrenamiento muscular respiratorio no está bien definido en los estudios expuestos. Se sugieren estudios que incorporen mayor tiempo de entrenamiento muscular periférico y cargas adaptadas a cada sujeto para corregir el deterioro muscular causado por la hipoperfusión muscular que produce la Hipertensión Pulmonar.

Referencias

1. BUYS R, AVILA A, CORNELISSEN VA. Exercise training improves physical fitness in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMC Pulm Med.* 2015; 15: 40.
2. GALIÉ N, HOEPER MM, HUMBERT M, TORBICKI A, VACHIERY J-L, BARBERA JA, et al. 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 Internat. *Eur Heart J.* 2009; 30: 2493–537.
3. DESAI SA, CHANNICK RN. Exercise in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2008; 28: 12–6.
4. FOX BD, KASSIRER M, WEISS I, RAVIV Y, PELED N, SHITRIT D, et al. Ambulatory Rehabilitation Improves Exercise Capacity in Patients With Pulmonary Hypertension. *J Card Fail.* 2011;17196–200.
5. MERELES D, EHLKEN N, KREUSCHER S, GHOFRANI S, HOEPER MM, HALANK M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006 3;114:1482–9.
6. WEINSTEIN AA, CHIN LMK, KEYSER RE, KENNEDY M, NATHAN SD, WOOLSTENHULME JG, et al. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med.* 2013;107:778–84.
7. ARENA R, LAVIE CJ, MILANI R V, MYERS J, GUAZZI M. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29:159–73.
8. DILLER G-P, GATZOULIS MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation.* 2007;115:1039–50.
9. BREDA AP, PEREIRA DE ALBUQUERQUE AL, Jardim C, Morinaga LK, Suesada MM, Fernandes CJC, et al. Skeletal muscle abnormalities in pulmonary arterial hypertension. *PLoS One.* 2014;9:e114101.
10. TAYLOR RS, SAGAR VA, DAVIES EJ, BRISCOE S, COATS AJS, DALAL H, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane database Syst Rev.* 2014;4:CD003331.
11. LANGER D, HENDRIKS E, BURTIN C, PROBST V, VANDER SCHANS C, PATERSON W, et al. A clinical practice guideline for physiotherapists treating patients with chronic obstructive pulmonary disease based on a systematic review of available evidence. *Clin Rehabil.* 2009;23:445–62.
12. VANHEES L, RAUCH B, PIEPOLI M, VAN BUUREN F, TAKKEN T, BÖRJESSION M, et al. Importance of charac-



- teristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (Part III). *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19:1333–56.
13. DUPPEN N, TAKKEN T, HOPMAN MTE, TEN HARKEL ADJ, DULFER K, UTENS EMWJ, et al. Systematic review of the effects of physical exercise training programmes in children and young adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013;168:1779–87.
 14. CHUA R, KEOGH AM, BYTH K, O'LOUGHLIN A. Comparison and validation of three measures of quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Intern Med J.* 2006;36:705–10.
 15. SIMONNEAU G, GATZOULIS MA, ADATIA I, CELERMARJER D, DENTON C, GHOFRANI A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:D34–41.
 16. RUBIN LJ. Pulmonary hypertension: current management and future directions. *Handb Exp Pharmacol.* 2013;218:551–5.
 17. PUGH ME, HEMNES AR, ROBBINS IM. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med.* 2013;34:841–55.
 18. SAHNI S, CAPOZZI B, IFTIKHAR A, SGOURAS V, OJRZANOWSKI M, TALWAR A. Pulmonary rehabilitation and exercise in pulmonary arterial hypertension: An underutilized intervention. *J Exerc Rehabil.* 2015;11:74–9.
 19. CLARK AL, POOLE-WILSON PA, COATS AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1092–102.
 20. RICH S. The 6-minute walk test as a primary endpoint in clinical trials for pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1202–3.
 21. BADESCH DB, ABMAN SH, AHEARN GS, BARST RJ, MCCRORY DC, SIMONNEAU G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:35S – 62S.
 22. LEY S, FINK C, RISSE F, EHLKEN N, FISCHER C, LEY-ZAPOROZHAN J, et al. Magnetic resonance imaging to assess the effect of exercise training on pulmonary perfusion and blood flow in patients with pulmonary hypertension. *Eur Radiol.* 2012;23:324–31.
 23. PANDEYA A, GARG S, KHUNGER M, GARG S, KUMBHANI DJ, CHIN KM, et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Chronic Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Hear Fail.* 2015; CIRCHEARTFAILURE.115.002130.
 24. GRÜNIG E, EHLKEN N, GHOFRANI A, STAEHLER G, MEYER FJ, JUENGER J, et al. Effect of Exercise and Respiratory Training on Clinical Progression and Survival in Patients with Severe Chronic Pulmonary Hypertension. *Respiration.* 2011;81:394–401.
 25. GRÜNIG E, LICHTBLAU M, EHLKEN N, GHOFRANI HA, REICHENBERGER F, STAEHLER G, et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2012;40:84–92.
 26. CHAN L, CHIN LMK, KENNEDY M, WOOLSTENHULME JG, NATHAN SD, WEINSTEIN AA, et al. Benefits of Intensive Treadmill Exercise Training on Cardiorespiratory Function and Quality of Life in Patients With Pulmonary Hypertension. *CHEST J.* 2013;143:333.
 27. NAGEL C, PRANGE F, GUTH S, HERB J, EHLKEN N, FISCHER C, et al. Exercise training improves exercise capacity and quality of life in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS One.* 7:e41603.
 28. BAMMAN MM, CLARKE MS, FEEBACK DL, TALMADGE RJ, STEVENS BR, LIEBERMAN SA, et al. Impact of resistance exercise during bed rest on skeletal muscle sarcopenia and myosin isoform distribution. *J Appl Physiol.* 1998;84:157–63.
 29. PROBST VS, TROOSTERS T, PITTA F, DECRAMER M, GOSSELINK R. Cardiopulmonary stress during exercise training in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2006;7:1110–8.
 30. TROOSTERS T, PROBST VS, CRUL T, PITTA F, GAYAN-RAMIREZ G, DECRAMER M, et al. Resistance training prevents deterioration in quadriceps muscle function during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:1072–7.
 31. DE MAN FS, HANDOKO ML, GROEPENHOFF H, VAN 'T HUL AJ, ABBINK J, KOPPERS RJH, et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2009;34:669–75.
 32. ROIG M, SHADGAN B, REID WD. Eccentric Exercise in Patients with Chronic Health Conditions: A Systematic Review. *Physiother Canada.* 2008;60:146–60.
 33. DUDLEY GA, TESCH PA, MILLER BJ, BUCHANAN P. Importance of eccentric actions in performance adaptations to resistance training. *Aviat Space Environ Med.* 1991;62:543–50.
 34. YUAN P, YUAN X-T, SUN X-Y, PUDASAINI B, LIU



- J-M, HU Q-H. Exercise training for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015;178:142–6.
35. MATHAI SC, PUHAN MA, LAM D, WISE RA. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:428–33.
36. RASEKABA T, LEE AL, NAUGHTON MT, WILLIAMS TJ, HOLLAND AE. The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient. *Intern Med J.* 2009;39:495–501.
37. SAVARESE G, PAOLILLO S, COSTANZO P, D'AMORE C, CECERE M, LOSCO T, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1192–201.
38. MACCHIA A, MARCHIOLI R, MARFISI R, SCARANO M, LEVANTESI G, TAVAZZI L, et al. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am Heart J.* 2007;153:1037–47.
39. GOLPE R, CASTRO-AÑÓN O, PÉREZ-DE-LLANO LA, GONZÁLEZ-JUANATEY C, MUÑIZ-FERNÁNDEZ C, TESTA-FERNÁNDEZ A, et al. Prognostic significance of six-minute walk test in non-group 1 pulmonary hypertension. *Heart Lung.* 2014;43:72–6.
40. HANSEN JE, SUN X-G, YASUNOBU Y, GARAFANO RP, GATES G, BARST RJ, et al. Reproducibility of cardiopulmonary exercise measurements in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2004;126:816–24.
41. PAOLILLO S, FARINA S, BUSSOTTI M, IORIO A, PERRONEFILARDI P, PIEPOLIL MF, et al. Exercise testing in the clinical management of patients affected by pulmonary arterial hypertension. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19:960–71.
42. SHARMA S, MERGHANIA, MONT L. Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. *Eur Heart J.* 2015;36:1445–53.
43. ZAFRIR B. Exercise training and rehabilitation in pulmonary hypertension: rationale and current data evaluation. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2013;33:263–73.
44. MARTÍNEZ-QUINTANA E, MIRANDA-CALDERÍN G, UGARTE-LOPETEGUI A, RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ F. Rehabilitation program in adult congenital heart disease patients with pulmonary hypertension. *Congenit Heart Dis.* 2010;5:44–50.
45. TALWAR A, SAHNI S, KIM EJ, VERMA S, KOHN N. Dyspnea, depression and health related quality of life in pulmonary arterial hypertension patients. *J Exerc Rehabil.* 2015;11:259–65.
46. LÖWE B, GRÄFE K, UFER C, KROENKE K, GRÜNIG E, HERZOG W, et al. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom Med.* 2004;66:831–6.
47. LI Y, WANG R, TANG J, CHEN C, TAN L, WU Z, et al. Progressive muscle relaxation improves anxiety and depression of pulmonary arterial hypertension patients. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:792895.