

ARTÍCULO DE REVISIÓN

¿Cuáles son los beneficios de la rehabilitación cardiopulmonar en la capacidad física y la calidad de vida de los pacientes con hipertensión pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo?

What are the benefits of cardiopulmonary rehabilitation on the physical capacity and quality of life of patients with pulmonary hypertension with connective tissue diseases?

^{ORCID} Jeaneth Alejandra Acevedo González¹, ^{ORCID} Juan Manuel Bello-Gualtero²

RESUMEN

La hipertensión arterial pulmonar es una condición que produce discapacidad con alteración en la funcionalidad y la calidad de vida de las personas que la padecen. En la hipertensión pulmonar grado I se encuentran incluidas las personas con enfermedades del tejido conectivo quienes, por su condición de base, presentan mayor morbimortalidad, razón por la cual se describe el beneficio de terapias no farmacológicas como la rehabilitación cardiopulmonar con ejercicio aeróbico y de resistencia, como manejo coadyuvante a las terapias farmacológicas descritas en la mejoría de la capacidad física y la calidad de vida.

Palabras clave. Rehabilitación; hipertensión pulmonar grado I; enfermedades del tejido conectivo; ejercicio; calidad de vida.

<http://dx.doi.org/10.28957/rcmfr.v30n5>



ABSTRACT

Pulmonary arterial hypertension is a disabling condition that produces alteration in functionality and quality of life of people who suffer from it. In pulmonary hypertension grade I are included people with connective tissue diseases due to their underlying condition have higher morbidity and mortality. That is why non-pharmacological therapies such as cardiopulmonary rehabilitation with aerobic and resistance exercise work as coadjuvant management to the pharmacological therapies described in the improvement of physical capacity and quality of life.

Key words: Rehabilitation; pulmonary hypertension grade I; connective tissue diseases; exercise; quality of life

<http://dx.doi.org/10.28957/rcmfr.v30n5>



Autores:

¹Residente de tercer año, Especialización en Medicina Física y Rehabilitación, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá D.C. (Colombia).

²Jefe del Servicio de Reumatología, Hospital Militar Central. Coordinador del Programa de Reumatología, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá D.C. (Colombia).

Correspondencia:

Jeaneth Alejandra Acevedo González
alejaacevedo88@hotmail.com

Recibido: 7.08.20

Aceptado: 03.03.21

Citación:

Acevedo González JA, Bello-Gualtero JM. ¿Cuáles son los beneficios de la rehabilitación cardiopulmonar en la capacidad física y la calidad de vida de los pacientes con hipertensión pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo? Rev Col Med Fis Rehab 2020;30(2): 138-147. <https://doi.org/10.28957/rcmfr.v30n5>

Conflictos de interés:

Los autores manifiestan no presentar conflicto de interés alguno en la realización del presente escrito

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar es una condición incapacitante que produce intolerancia al ejercicio y disminuye la funcionalidad y calidad de vida de las personas que la padecen¹.

La OMS ha descrito diferentes subgrupos de la hipertensión pulmonar del I al V, dependiendo de la causa etiológica^{1,2}. El grupo I se caracteriza por una presión arterial media de la arteria pulmonar > 25 mm Hg y una presión en cuña < 15 mm Hg, identificadas mediante cateterismo derecho (método diagnóstico de elección) y en ausencia de enfermedad pulmonar intersticial significativa, con una capacidad pulmonar total > 70% del predicho².

En el grupo I se han incluido las enfermedades del tejido conectivo, las cuales se ha demostrado empeoran el pronóstico de la patología arterial pulmonar^{2,3}. Dentro de estas enfermedades cabe resaltar la *esclerosis sistémica*, conocida también como *esclerodermia*, la cual es una enfermedad autoinmune que afecta el tejido conectivo y que se caracteriza por vasculopatía multiorgánica y fibrosis, favoreciendo así la aparición de hipertensión arterial pulmonar secundaria².

La prevalencia de hipertensión pulmonar asociada a esclerodermia se ha estimado entre el 5-12%², siendo causa mayor de morbilidad comparada con los pacientes que presentan hipertensión pulmonar secundaria a diferentes etiologías, incluso otras enfermedades del tejido conectivo⁴.

Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar se cuenta con el manejo farmacológico, que incluye oxígeno, vasodilatadores, antagonistas de receptores de la endotelina, estimulador de la guanilato ciclase soluble, bloqueadores de los canales de calcio, entre otros. Este manejo debe ir siempre acompañado de entrenamiento físico como terapia adyuvante la cual, sin embargo, no se encuentra indicada para todos los pacientes con estas

patologías, toda vez que si la patología de base o la hipertensión pulmonar no se encuentran controladas, no es posible implementarla por seguridad del paciente y para evitar mayores complicaciones cardiovasculares⁵. Adicionalmente, no existen estudios amplios en este tipo específico de población².

La presente revisión de la literatura se basa en el manejo no farmacológico, especialmente el entrenamiento físico como parte del manejo rehabilitador de las personas con hipertensión pulmonar tipo I.

OBJETIVO

El objetivo de esta revisión de la literatura es sintetizar la evidencia disponible sobre el papel de la rehabilitación en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, principalmente en personas del grupo I descrito por la OMS, con condiciones asociadas a enfermedades del tejido conectivo.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de los artículos publicados en los últimos 10 años en la base de datos PubMed, con rangos de fecha de publicación entre el 1 de enero de 2009 y hasta el 31 de diciembre de 2018.

Las palabras clave de la búsqueda fueron escogidas según la terminología Mesh: “Exercise Therapy”, “Hypertension, Pulmonary”, “Physical and Rehabilitation Medicine”, “Hypertension, Pulmonary/Rehabilitation”, “Familial Primary Pulmonary Hypertension”. Así mismo, se realizaron las combinaciones «Exercise Therapy» AND «Hypertension, Pulmonary» (obteniendo 64 artículos); «Physical and Rehabilitation Medicine» AND «Hypertension, Pulmonary» (obteniendo tres artículos); e «Hypertension, Pulmonary» AND «Hypertension, Pulmonary/rehabilitation» AND «Familial Primary Pulmonary Hypertension» (obteniendo seis artículos).

De estas búsquedas se compilaron inicialmente 73 artículos. Sin embargo, teniendo en cuenta el objetivo de revisión en la que se busca sintetizar la evidencia de la rehabilitación en personas con hipertensión pulmonar grupo I, especialmente con enfermedades del tejido conectivo, se descartaron 44 artículos por no cumplir con los criterios indicados anteriormente; con ello finalmente se seleccionaron 29 artículos los cuales se consideraron de relevancia para la presente revisión.

El planteamiento de la búsqueda bibliográfica se basó en la obtención de documentación que aportara información sobre la importancia y los beneficios de realizar programas de rehabilitación en la hipertensión arterial pulmonar, especialmente la del subgrupo I, entre cuyas causas se destacan las enfermedades del tejido conectivo.

RESULTADOS

Desde el año 2009 y hasta el 2018 se han publicado siete estudios, los cuales se resumen en la [Tabla 1](#) y demuestran la utilidad del manejo no farmacológico con rehabilitación a través de actividad física en pacientes con enfermedades del tejido conectivo e hipertensión arterial pulmonar secundaria.

Shoemaker *et al.* (2009) realizan el reporte de caso de dos pacientes con hipertensión pulmonar tipo I; uno de ellos con esclerosis sistémica⁶. A estos pacientes se les incluyó en un programa de rehabilitación cardiopulmonar por seis semanas, con ejercicio aeróbico en cicloergómetro tres veces por semana, 35 minutos cada sesión más 5 minutos de calentamiento y enfriamiento, a intensidad moderadamente fuerte, con monitoría cada 5 minutos de la frecuencia cardíaca (máxima permitida el 80% de la frecuencia cardíaca máxima), medición de la tensión arterial (máxima permitida: 180 mm Hg en la presión arterial sistólica) y la saturación de O₂ (mínima permitida: 92%). Describen mejoría en el consumo de oxígeno, así como aumento significativo en la distancia

recorrida en 6 minutos de 496 metros a 586 metros en el paciente con hipertensión pulmonar idiopática, y de 416 metros a 517 metros en el paciente con esclerodermia⁶.

Adicionalmente, determinan la mejoría en la calidad de vida utilizando dos cuestionarios: el CQR (cuestionario para enfermedades respiratorias crónicas) y el cuestionario CAMPHOR (*Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review*). El CQR evalúa 20 ítems y los agrupa en cuatro dimensiones: la disnea, la fatiga, la función emocional y el control de la enfermedad. Se evalúa entre 1-7 siendo mayor el compromiso entre menor es el puntaje. Uno de los pacientes evaluados presentó mejoría en la dimensión de la disnea y en la función emocional; el otro, por su parte, mejoró en las dimensiones de la disnea, la fatiga y la función emocional, con mejoría mayor a 0,5 puntos⁷.

Por otro lado, el cuestionario CAMPHOR fue desarrollado en Reino Unido y es considerado específico para pacientes con hipertensión pulmonar; evalúa tres dominios que son la calidad de vida, las actividades y los síntomas de hipertensión pulmonar. Consta de 65 ítems en total (25 ítems de síntomas, 15 ítems de actividades y 25 ítems de calidad de vida). Entre mayor puntuación hay mayor compromiso con peor calidad de vida⁸. En el estudio se evidencia mejoría en la calidad de vida en uno de los dos sujetos; sin embargo, aún no se han descrito cambios mínimos significativos⁶.

Fox *et al.*⁹, realizaron en el año 2011 un ensayo controlado, no randomizado con 22 pacientes con hipertensión pulmonar y 9 con enfermedades del tejido conectivo a los que se realizó rehabilitación pulmonar con ejercicio físico por 12 semanas, 2 veces por semana, 1 hora diaria separadas por 2 bloques. En el primer bloque llevaron a cabo ejercicio aeróbico en banda, bicicleta y escaladora; en el segundo bloque realizaron ejercicio aeróbico y de resistencia con peso. Finalmente, describen un incremento en el consumo de O₂ y, aunque reportan aumento en la distancia caminada en 6 minutos, esta no fue significativa (32 m ± 11);

Tabla 1. Estudios publicados sobre la relación entre actividad física, enfermedades del tejido conectivo e hipertensión pulmonar (2009 - 2018).

Autor (Año)	Diseño del estudio	Total de la muestra/ muestras con enfermedades del tejido conectivo	Etiología	Clase funcional según la OMS	Detalles de la intervención	Resultados
Shoemaker <i>et al.</i> (2009) ⁶	Reporte de caso	2/1	Esclerodermia	II	Ciclo-ergómetro al 50% de la carga	Aumento en el pico de VO ₂ y mejoría en a calidad de vida
Fox <i>et al.</i> (2011) ⁹	Ensayo clínico randomizado controlado	22/9	Enfermedades del tejido conectivo	II-III	Entrenamiento por intervalos, entrenamiento aeróbico continuo, entrenamiento de resistencia, ejercicios en casa basados en caminata y subida de escaleras al 60-80% de la FC máx.	Mejoría en distancia caminada en 6 minutos y aumento de pico de VO ₂
Grunig <i>et al.</i> (2011) ¹⁰	Caso simple, pre-post	58/2	Enfermedades vasculares del colágeno	II-IV	Ejercicios aeróbicos al 60-80% del pico del VO ₂ , entrenamiento de resistencia entre 0,5-1 kg, entrenamiento en músculos de la respiración	Mejoría en distancia caminada en 6 minutos y aumento de pico de VO ₂ y mejoría en calidad de vida
Grunig <i>et al.</i> (2012) ¹²	Caso simple, pre- post	21/21	Enfermedades del tejido conectivo	II-IV	Igual que Grunig <i>et al.</i> (2011)	Mejoría en distancia caminada en 6 minutos y mejoría en calidad de vida
Chan <i>et al.</i> (2013) ¹³	Ensayo clínico aleatorizado	23/17	Esclerodermia, LES, Síndrome de Sjogren, artritis reumatoide, Enfermedades del tejido conectivo mixtas	I-IV	Caminata en banda entre el 70-80% de la FC de reserva + educación vs solo educación	Mejoría en distancia caminada en 6 minutos, funcionalidad cardiovascular y mejoría en calidad de vida
Ley <i>et al.</i> (2013) ¹⁴	Ensayo clínico aleatorizado	20/2	Enfermedades del tejido conectivo	II-III	Igual que Grunig <i>et al.</i> (2011)	Mejoría en distancia caminada en 6 minutos
Kabitz <i>et al.</i> (2014) ¹⁵	Caso simple, pre- post	7/2	Enfermedades del tejido conectivo	III-IV	Igual que Grunig <i>et al.</i> (2011).	Mejoría en distancia caminada en 6 minutos y fortalecimiento en músculos de la respiración.

Fuente: tabla modificada y traducida de Babu AS, Morris NR, Arena R & Myers J. Exercise-based evaluations and interventions for pulmonary hypertension with connective tissue disorders. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2018;12(7):615-622.

adicionalmente no describen exactamente cuales fueron los resultados en pacientes con enfermedades del tejido conectivo⁹.

Gruning *et al.* (2011)¹⁰, realizaron un primer estudio prospectivo con 58 pacientes con hipertensión pulmonar, dos de ellos con enfermedades del tejido conectivo asociadas, y describieron las respuestas a largo plazo producto del entrenamiento con actividad física por 15 semanas; las primeras tres semana de forma intrahospitalaria con ejercicio aeróbico utilizando cicloergómetro de miembros inferiores y caminadora, así como ejercicios de resistencia con bajo peso, cinco veces a la semana, seguido de entrenamiento en casa con cicloergómetro hasta completar las 15 semanas. Se realizó un seguimiento por 24 ± 12 semanas evidenciando mejoría en la distancia recorrida en 6 minutos de 84 ± 49 metros, así como incremento en el consumo de O_2 con una tasa de supervivencia del 100% al primer año y del 95% al segundo. Adicionalmente, describen mejoría en la calidad de vida de los pacientes, utilizando para ello el cuestionario SF-36 (*Short-Form Health Survey*) al inicio del estudio y a las 15 semanas posteriores, evidenciando mejoras estadísticamente significativas en las dimensiones del funcionamiento físico, el rol físico, la percepción general de la salud, la vitalidad, la funcionalidad social, el rol emocional y la salud mental¹⁰.

El cuestionario de salud SF-36 fue desarrollado a principios de los noventa en los Estados Unidos y está compuesto por 36 preguntas que se dividen en ocho dominios: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. A mayor puntuación, mejor es la calidad de vida¹¹.

En el 2012, Gruning *et al.*¹² describieron los resultados del entrenamiento físico durante 15 semanas en 22 pacientes con enfermedades del tejido conectivo e hipertensión arterial pulmonar, a quienes se les incluyó en un programa de tres semanas supervisadas de ejercicio aeróbico, de resistencia y de entrenamiento y fortalecimiento de los músculos de la respira-

ción a través del yoga. Dichas intervenciones se realizaron de manera intrahospitalaria por tres semanas, seguido de 12 semanas más de manera ambulatoria. Reportaron mejoría evidentemente significativa en la distancia recorrida en 6 minutos: a las tres semanas de 67 metros y a las doce semanas de 71 metros; asociado con esta mejoría, se observó un aumento en el consumo de O_2 que, junto al aumento de la distancia recorrida, favorecen la calidad y la expectativa de vida, con una supervivencia a los dos años del 100% de las personas y del 80% a los tres años. Adicionalmente, evalúa la calidad de vida de las personas utilizando el cuestionario SF-36 que aplica al comienzo del estudio y a las 15 semanas, describiendo mejoría estadísticamente significativa en los ítems del funcionamiento físico, la percepción general de la salud, el funcionamiento social, la salud mental y la vitalidad¹².

Por su parte, Chang *et al.* (2013)¹³ realizaron un ensayo clínico aleatorizado de 23 pacientes con hipertensión arterial pulmonar clase I, 17 de ellos con enfermedad del tejido conectivo asociada. Dividieron los pacientes en dos grupos: uno al que se les brindaron únicamente 10 semanas de educación y otro que se sometieron a 10 semanas de educación asociadas a ejercicio físico aeróbico en sesiones de 30-45 minutos en la banda caminadora, al 70-80% de la frecuencia cardiaca de reserva. Luego de 10 semanas, describen mejoría en la distancia recorrida en los 6 minutos, con cambio significativo de 56 ± 45 metros asociado a la mejoría en la calidad de vida en el grupo que realizó ejercicio aeróbico y educación, comparado con el que solo recibió educación. Para la medición de la calidad de vida utilizaron los instrumentos SF-36v2 y CAMPHOR. Con el primer cuestionario evidenciaron una mejoría significativa solo en el grupo de ejercicio asociado a educación en los dominios de la función física, el rol físico, la percepción general de la salud, la vitalidad, el funcionamiento social y la salud mental. Con el cuestionario CAMPHOR describieron mejoría significativa sólo en el grupo que realizó ejercicio y recibió educación en los dominios de calidad de vida y

disminución de los síntomas, con mejora del estado de ánimo, mayor energía y menor dificultad respiratoria¹³.

A su vez, Ley *et al.*¹⁴ llevaron a cabo en el año 2013 un ensayo clínico controlado aleatorizado para determinar los cambios imagenológicos y del flujo posteriores a la realización de ejercicio aeróbico en 22 pacientes con hipertensión pulmonar, dos de los cuales presentaban enfermedades del tejido conectivo. El resultado evidencia mejoría en la distancia recorrida en la caminata de 6 minutos de $91,4 \pm 66,2$ metros, con una diferencia estadísticamente significativa con el grupo control¹⁴.

Finalmente, en 2014, Kabitz *et al.* realizaron un estudio prospectivo durante 15 semanas que incluyó siete pacientes con hipertensión pulmonar, dos de ellos con enfermedad del tejido conectivo asociada. Durante el tiempo del estudio se realizó rehabilitación cardiopulmonar por tres semanas de forma intrahospitalaria, con una frecuencia diaria de 1,5 horas en cicloergómetro y banda caminadora; 5 de 7 días a la semana se realizó entrenamiento en técnicas de respiración y fortalecimiento de los músculos de la respiración. Posteriormente, en casa se realizaron 12 semanas de entrenamiento con cicloergómetro durante 30 minutos/día, cinco veces a la semana, reportando una mejoría significativa en la distancia recorrida en la caminata de 6 minutos de 81 ± 30 metros a las 15 semanas¹⁵.

DISCUSIÓN

La hipertensión arterial pulmonar se describe como una condición que produce discapacidad, reduce la calidad de vida y funcionalidad de las personas, ocasionando intolerancia a la actividad física por un menor consumo de oxígeno¹.

En las personas sanas, durante el ejercicio se produce un aumento del gasto cardíaco y de las resistencias vasculares pulmonares, mientras que las resistencias dentro del ventrículo dere-

cho caen^{16,17}. En personas con hipertensión arterial pulmonar las resistencias vasculares no disminuyen, lo cual empeora la postcarga del ventrículo derecho favoreciendo un remodelamiento de éste y, a largo plazo, produciendo disminución de la contractilidad y alteración de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, lo que limita la realización de la actividad física por congestión vascular^{18,19}. Por otro lado, la capacidad oxidativa del músculo se reduce²⁰, favoreciendo la aparición de fatiga de forma temprana²¹ que produce un aumento de la frecuencia ventilatoria, y disminución de la capacidad de entrega y la utilización de oxígeno, favoreciendo la persistencia de intolerancia al ejercicio²².

La mayoría de las enfermedades del tejido conectivo afectan el sistema pulmonar y producen enfermedad pulmonar intersticial; pueden estar o no acompañadas de enfermedad cardiovascular que perpetúa la intolerancia al ejercicio²³. Específicamente en la esclerodermia se produce una disfunción intrínseca del ventrículo derecho con déficit de la contractilidad, aún mayor que la producida por otras enfermedades del tejido conectivo²⁴. Esto asociado a disfunción de la vasculatura y del parénquima pulmonar que limita la vasodilatación y el gasto cardíaco durante el ejercicio, lo que ocasiona que la capacidad de ejercicio sea aún menor²⁵. Todo esto redundaría y es cuantificable en las pruebas de caminata de 6 minutos en las que se observa una gran disminución de la capacidad de ejercicio¹².

A nivel periférico también se ha descrito disfunción del músculo esquelético en enfermedades del tejido conectivo; sin embargo, en la esclerodermia este compromiso es mayor, promoviendo la discapacidad por desajuste de acondicionamiento²⁶. Asociado a la miopatía, en la esclerosis sistémica se produce un daño endotelial generalizado que genera mayor compromiso sistémico²⁷.

Para evaluar la capacidad aeróbica de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar se han empleado dos métodos convencionales

que son el test de ejercicio cardiopulmonar y el test de caminata de 6 minutos²⁸. Aunque la prueba de oro sigue siendo el test de ejercicio cardiopulmonar con el que es posible determinar de manera no invasiva anomalías de la ventilación pulmonar —así como las variables hemodinámicas durante la actividad física a través de protocolos ya descritos (Naughton, Balke)—, no es la que se realiza en la mayoría de los pacientes, ya que para su implementación se requiere experticia, recursos económicos y la disponibilidad de los dispositivos para una adecuada realización²⁹.

Por otro lado, el test de caminata de 6 minutos es la prueba submaximal mayormente realizada en la clínica para determinar la capacidad física de este tipo de pacientes; la estandarización para su realización ha sido avalada por las sociedades americana y europea del tórax³⁰. En personas con hipertensión pulmonar se ha descrito que la diferencia mínima significativa es el aumento de la distancia recorrida de 33 metros³¹; adicionalmente este test se puede inferir la severidad de la enfermedad, especialmente en esclerodermia, si durante la prueba se produce desaturación de O₂³².

Teniendo en cuenta la evidencia y los hallazgos descritos en los estudios realizados y publicados en pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo, es claro el beneficio de la realización de ejercicio cardiovascular y de resistencia, tanto en la capacidad física descrita con cambios estadísticamente significativos en la distancia recorrida en la caminata de 6 minutos, como en la calidad de vida medida mediante los diferentes instrumentos diseñados para tal fin.

CONCLUSIÓN

Teniendo en cuenta la revisión realizada, los pacientes con hipertensión arterial pulmonar del grupo I asociada a enfermedad del tejido conectivo, se benefician de la implementación de rehabilitación cardiopulmonar con ejercicios aeróbicos y de resistencia, con mejoría sig-

nificativa en la distancia recorrida en 6 minutos, así como en la calidad de vida, por lo que se debe recomendar como terapia coadyuvante en este tipo de patologías, siempre que éstas se encuentren controladas a través de manejo farmacológico específico.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos que puedan identificar a las personas que respondieron la encuesta; así mismo, se contó con la aprobación de los encuestados para divulgar los datos.

FINANCIACIÓN

La finalidad del presente estudio corrió en su totalidad por parte de los autores.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

La Dra. Jeaneth Alejandra Acevedo González contribuyó en la concepción y diseño de la investigación, redacción del documento de investigación, revisión crítica del documento de investigación y supervisión como principal investigador.

El Dr. Juan Manuel Bello contribuyó en la concepción y diseño de la investigación, redacción del documento de investigación y revisión crítica del documento de investigación.

REFERENCIAS

1. Babu AS, Morris NR, Arena R, Myers J. Exercise-based evaluations and interventions for pulmonary hypertension with connective tissue disorders. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(7):615-622. Disponible en: <http://doi.org/10.1080/17476348.2018.1481393>
2. Sundaram SM, Chung L. An update on systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: A review of the current literature. *Curr Rheumatol Rep*. 2018; 20:10. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0709-5>
3. Zhao J, Wang Q, Liu Y, Tian Z, Guo X, Wang H, et al. Clinical characteristics and survival of pulmonary arterial hypertension associated with three major connective tissue diseases: a cohort study in China. *Int J Cardiol*. 2017;236:432-437. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.01.097>
4. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JS, Vrapai F, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(2):151. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.200806-953oc>
5. Morris NR, Kermeen F, Holland A. Exercise-based rehabilitation programmes for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017;(1):CD011285. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011285.pub2>
6. Shoemaker MJ, Wilt JL, Dasgupta R, Oudiz RJ. Exercise training in patients with pulmonary arterial hypertension: a case report. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2009;20(4):12-18. PMID: 20467524. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2845256/>
7. Vigil L, Güell MR, Morante F, López De Santamaría E, Sperti F, Guyatt G, et al. Validez y sensibilidad al cambio de la versión española autoadministrada del cuestionario de la enfermedad respiratoria crónica (CRQ-SAS). *Arch Bronconeumol*. 2011;47(7):343-349. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.arbres.2011.02.016>
8. Aguirre-Camacho A, Stepanous J, Blanco-Donoso LM, Moreno-Jiménez B, Wilburn J, González-Saiz L, et al. Adaptation and Validation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) for Use in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(6):467-473. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.11.007>
9. Fox BD, Kassirer M, Weiss I, Raviv Y, Peled N, Shitrit D, et al. Ambulatory rehabilitation improves exercise capacity in patients with pulmonary hypertension. *J Card Fail*. 2011;17(3):196-200. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2010.10.004>
10. Grunig 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(5):394-401. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000322475>
11. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El cuestionario SF-36 español: una década de experiencias y nuevos desarrollos. *Gac Sanit*. 2005;19(2):135-150. Disponible en: <https://doi.org/10.1157/13074369>
12. Grunig E, Maier F, Ehlken N, Fischer C, Lichtblau M, Blank N, et al. Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3):R148. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/ar3883>
13. Chan L, Chin LM, 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*. 2013;143(2):333-343. Disponible en: <https://doi.org/10.1378/chest.12-0993>
14. 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*. 2013;23(2):324-331. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2606-z>
 15. Kabitz HJ, Bremer HC, Schwoerer A, Sonntag F, Walterspacher S, Walker DJ, et al. The combination of exercise and respiratory training improves respiratory muscle function in pulmonary hypertension. *Lung*. 2014;192(2):321-328. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00408-013-9542-9>
 16. Babu AS, Arena R, Myers J, Padmakumar R, Maiya AG, Cahalin LP, et al. Exercise intolerance in pulmonary hypertension: Mechanism, evaluation and clinical implications. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(9):979-990. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17476348.2016.1191353>
 17. Fowler RM, Gain KR, Gabbay E. Exercise intolerance in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Med*. 2012;2012:359204 Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2012/359204>
 18. Kovacs G, Herve P, Barbera JA, Chaouat A, Chemla D, Condliffe R, et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J*. 2017;50(5):1700578. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.00578-2017>
 19. Provencher S, Hervé P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, Chemla D. Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2008;32(2):393-398. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/09031936.00009008>
 20. Mainguy V, Maltais F, Saey D, Gagnon P, Martel S, Simon M, et al. Effects of a rehabilitation program on skeletal muscle function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2010;30(5):319-323. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/hcr.0b013e3181d6f962>
 21. Tolle J, Waxman A, Systrom D. Impaired systemic oxygen extraction at maximum exercise in pulmonary hypertension. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40(1):3-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e318159d1b8>
 22. Wang S, Aurora AB, Johnson BA, et al. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis. *Dev Cell*. 2008;15(2):261-271. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2008.07.002>
 23. Suzuki A, Kondoh Y, Fischer A. Recent advances in connective tissue disease related interstitial lung disease. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11(7):591-603. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1335600>
 24. Tedford RJ, Mudd JO, Girgis RE, Mathai SC, Zaiman AL, Houston-Harris T, et al. Right ventricular dysfunction in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Circ Heart Fail*. 2013;6(5):953-963. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.112.000008>
 25. Rosato E, Romaniello A, Magrí D, Bonini M, Sardo L, Gigante A, et al. Exercise tolerance in systemic sclerosis patients without pulmonary impairment: correlation with clinical variables. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(6-Suppl. 86):S103-S108. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=7930>
 26. Van der Net J, Wissink B, van Royen A, Helders PJ, Takken T. Aerobic capacity and muscle strength in juvenile-onset mixed connective tissue disease (MCTD). *Scand J Rheumatol*. 2010;39(5):387-392. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/03009741003742714h>

27. Frech T, Walker AE, Barrett-O'Keefe Z, Hopkins PN, Richardson RS, Wray DW, et al. Systemic sclerosis induces pronounced peripheral vascular dysfunction characterized by blunted peripheral vasoreactivity and endothelial dysfunction. *Clin Rheumatol*. 2015;34(5):905-913. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2834-5>
28. Berry NC, Manyoo A, Oldham WM, et al. Protocol for exercise hemodynamic assessment: performing an invasive cardiopulmonary exercise test in clinical practice. *Pulm Circ*. 2015;5(4):610-618. Disponible en: <https://doi.org/10.1086/683815>
29. Babu AS, Myers J, Arena R, Maiya AG, Padmakumar R. Evaluating exercise capacity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11(6):729-737. Disponible en: <https://doi.org/10.1586/erc.13.33>
30. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Res J*. 2014;44(6):1428-1446. Disponible en: <http://doi.org/10.1183/09031936.00150314>
31. 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(5):428-433. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0480oc>
32. Rizzi M, Sarzi-Puttini P, Airoidi A, Antivalle M, Battellino M, Atzeni F. Performance capacity evaluated using the 6-minute walk test: 5-year results in patients with diffuse systemic sclerosis and initial interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4 Suppl. 91):S142-S147. PMID: 26339893. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=9479>