

# **INNOVACIONES EN EL ENTRENAMIENTO DE MÚSCULOS RESPIRATORIOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)**

Diseño de una válvula dual digital con incentivos visual y sonoro, diseño de un software de registro y control del entrenamiento, y evaluación del impacto de un nuevo esquema de entrenamiento corto de alta intensidad.

**DIANA ISABEL CACERES RIVERA**

---

**TESI DOCTORAL UPF/ ANY 2016**

**Director de Tesis:**

**MAURICIO OROZCO LEVI. MD, PhD.**

Médico Especialista en Neumología. Jefe, Servicio de Neumología, Hospital Internacional de Colombia. Floridablanca, Santander, Colombia.

**Codirector de Tesis:**

**ESTER MARCO NAVARRO.**

Médico Especialista en Medicina Física y Rehabilitación, Médico Adjunto, Parc de Salut Mar. Barcelona, Cataluña, España.

**Departamento de tesis:**

Fundación Cardiovascular de Colombia.





## DEDICATORIA

*A mis padres Dora Elsa y Soto y a mi hermana Carolina, a quienes debo el haberme inculcado la perseverancia la cual me ha llevado hasta esta Tesis Doctoral. A Germán Andrés por todo su amor. A mis amigos que se han convertido en familia y me han apoyado siempre: Sally, Carolina, Ibeth, Angélica, Melba, Leslie, Juan Carlos y Edwin y a aquellos que hicieron que me enamorara para siempre de Barcelona: Juju, Laura y “Els Mexicans”.*

*Diana Isabel, 2016*

## **AGRADECIMIENTOS**

A todos los voluntarios que participaron en los estudios incluidos en la presente Memoria de Tesis Doctoral y en las demás investigaciones derivadas del Proyecto INNOTORIO.

A todo el Servicio de Neumología y al Servicio de Diseño y Desarrollo de la Fundación Cardiovascular de Colombia quienes funcionan a modo de engranaje en pro de la búsqueda de la innovación y la excelencia; además, a ellos tuve el honor de pertenecer. Mención especial a: Dr. Victor Raúl Castillo, Dra. Norma Serrano, Dra. Alba Ramirez, Dr. Anderson Bermon, RN. Gloria Parra, FT. Javier Carreño, MD Melisa Mogollón, RN. Clara Domínguez, RN Zayne Roa, Ing. Julia Mendivelso, Ing. Leonardo Rodríguez, Ing. Juan David Oliveros, FT Ángela Espitia y Aux Gennifer Silva.

A los miembros del Servicio de Neumología del Hospital del Mar y al Servicio de Rehabilitación del Hospital L'Esperança, en especial a la Dra. Ester Marco, codirectora de Tesis por las enseñanzas recibidas durante mi estancia en Barcelona.

Muy especialmente al Dr. Mauricio Orozco Levi quien como director de Tesis se convirtió en mi maestro en el saber ser y el saber hacer durante estos años de formación como Doctoranda. A él agradezco haberme introducido en el apasionante mundo de la investigación.

## **SUBVENCIONES**

Las investigaciones incluidas en esta memoria fueron subvencionadas, por una parte, por el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación –COLCIENCIAS-, en el marco del proyecto “INNOTORIO” Código 656656933786; por otra, por la Fundación Cardiovascular de Colombia, por medio del Contrato 744-2013.

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La debilidad y fatiga de los músculos respiratorios se relacionan con el deterioro clínico (síntomas, signos) y funcional en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Dado que el entrenamiento muscular respiratorio (EMR) constituye una estrategia terapéutica fundamental para estos pacientes, es necesario aumentar su difusión a gran escala, mejorar la adherencia de los pacientes, y optimizar el control de la ejecución del entrenamiento. El objetivo principal de este proyecto fue diseñar un dispositivo de EMR con incentivo luminoso y sonoro, aplicación digital de registro y análisis de las sesiones de entrenamiento; y a la vez, estudiar la efectividad de un esquema de EMR de alta intensidad y corta duración que, en conjunto, ofrecieran un valor añadido para mejorar la aplicación del entrenamiento en pacientes con EPOC.

**MÉTODOS:** Desde el punto de vista operativo, las investigaciones se organizaron en tres paquetes de trabajo complementarios dirigidas a: 1) diseño de una nueva válvula dual portátil con componentes electrónicos de incentivo lumínico y auditivo, 2) la conceptualización y diseño de un software de análisis del funcionamiento y uso individual y continuado de la válvula, y 3) la evaluación de la eficacia de un esquema acortado de EMR en pacientes con EPOC estable mediante ensayo clínico aleatorizado.

**RESULTADOS:** Se realizó la invención y desarrollo de un sistema integrado de una válvula dual (inspiratoria y espiratoria) y su software de calibración, adecuación, registro y análisis individual para el EMR. Las intervenciones permitieron demostrar que el entrenamiento muscular inspiratorio y espiratorio aporta valor añadido al entrenamiento físico general, con una respuesta ante el entrenamiento en una o más variables funcionales en el 86% de los pacientes. Los pacientes que realizaron entrenamiento general + EMR de corta duración y alta intensidad, obtuvieron mejorías significativas en los valores de P<sub>I</sub>max, P<sub>E</sub>max, Watt, Watt/VO<sub>2</sub><sub>peak</sub> y 6mWT. ( $p < 0,05$ ).

**CONCLUSIONES:** La invención de una nueva válvula de EMR con incentivador lumínico y sonoro, el diseño de un innovador software relacionado con su uso, así como la identificación de la eficacia y seguridad un nuevo esquema de EMR de alta intensidad y corta duración, supervisado y autoadministrado, aportan innovación tecnológica y terapéutica con relevancia clínica potencial referente al manejo no-farmacológico de los

pacientes con EPOC. Es importante destacar que estas estrategias pueden aumentar la difusión del EMR tanto en entornos hospitalarios como ambulatorios.

**PALABRAS CLAVE:** EPOC, músculos respiratorios, ejercicios respiratorios, dispositivo médico.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Respiratory muscle weakness and fatigue are related to clinical deterioration in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Respiratory muscle training (RMT) is a key therapeutic strategy in these patients. It is necessary therefore to increase its dissemination on a large scale, improve patient's adherence and optimize the control of the implementation of training. The aim of this project was to design a RMT device including light and sound incentives, digital registration application and analysis of the training sessions, and studying the effectiveness of a new shortened RMT scheme of high intensity that could provide added value to enhance the implementation of training in patients with COPD.

**METHODS:** From an operational point of view, researches were organized into three packages of complementary work focused on the design of a new portable dual valve with electronic lighting and auditory incentives components. The conceptualization and design of a software to analyze the performance and individual continuous use of the valve, and the evaluation of the feasibility, safety and efficacy of a shortened schedule of respiratory muscle training in adult patients with COPD were realized.

**RESULTS:** The invention of an integrated dual valve system (inspiratory and expiratory) and its calibration software, adaptation, recording, individual analysis for respiratory muscle training was developed. Interventions allowed showing that inspiratory and expiratory muscle training added value to the general physical training with a response in one or more functional variables in 86% of patients. In fact, the most important occurred in those receiving respiratory training together with high overall intensity more inspiratory and / or expiratory. Patients who perform general training + Shortened RMT' of high intensity obtained significant improvements values in P<sub>I</sub>max, P<sub>E</sub>max, Watt, Watt/VO<sub>2</sub><sub>peak</sub> y 6mWT. ( $p < 0,05$ ).

**CONCLUSIONS:** The invention of a new valve of respiratory muscle training with lighting and sound incentive, the design of an innovative software related to its use, and the identification of the efficacy and safety of a new shortened scheme of respiratory muscle training (supervised and self-administered) bring technological and services innovation with potential clinical relevance regarding non-pharmacological management of patients with



COPD. These strategies could increase the spread of respiratory muscle training in both hospital and outpatient settings.

**KEY WORDS:** COPD, Respiratory Muscle, Respiratory Muscle Training, Medical device.



## **PUBLICACIONES PRELIMINARES RELACIONADAS CON LA MEMORIA DE TESIS DOCTORAL**

Durante los años de realización de la presente Tesis doctoral, la Doctoranda tuvo la oportunidad de participar en otros estudios relacionados del Grupo EMICON (Grupo de Investigación en Entrenamiento, Músculo, Inmunidad Innata y Enfermedades del Pulmón, reconocido por COLCIENCIAS), el cual se posiciona como uno de los más sólidos grupos de investigación tanto de la región como también de Colombia.

Estos estudios entregaron respuestas a interrogantes relacionados con la disfunción muscular respiratoria, composición corporal y otros temas indirectos como Hipertensión Pulmonar (HP), Soporte Vital con Membrana de Oxigenación Extracorpórea (ECMO). Además tienen relación con la invención de otros dispositivos médicos relacionados, por una parte, con el cuidado respiratorio y, por otra, con el cuidado de pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos.

Las referencias específicas se mencionan a continuación:

- 1 Cáceres DI, Marco E, Ramírez-Sarmiento AL, Sartor-Messagi M, Duarte E, Muniesa JM, Belmonte R, Rodríguez DA, Escalada F, Gea J, Orozco-Levi M. Variabilidad de la composición corporal medida con bioimpedanciometría eléctrica según condiciones de realización: influencia del ayuno y del reposo *Nutrición Hospitalaria*, vol. 30, núm. 6, 2014, pp. 1359-1365.
- 2 Ramírez-Sarmiento A, Espitia A, Saavedra MF, Mogollón M, Cáceres D, Nova O, Carvajal D, et al., TriBURTER: invención y validación perceptual del dispositivo portátil de vibración de alta frecuencia y entrenamiento muscular para pacientes con enfermedades respiratorias. *MéD. UIS*. 2016; 29(2):49-57.
- 3 Cáceres D, Meneses K, Ramírez-Sarmiento A, Domínguez C, Bermon A, Figueredo A, Duarte R y Orozco-Levi M. Disfunción muscular respiratoria en pacientes llevados a cirugía cardiovascular. *Rev. Colomb. Cardiol*. 2016 (Pendiente publicación) Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.05.014>

## **PRESENTACIONES A CONGRESOS INTERNACIONALES Y NACIONALES**

Dentro de las actividades científicas relacionadas con esta memoria se incluye la participación en diferentes eventos científicos y académicos en Colombia y a nivel Internacional en la modalidad de Poster. Los trabajos relacionados con el desarrollo de la memoria se adjuntan en el apartado de Anexos. Las referencias específicas se referencian a continuación:

- X Congreso de la Asociación Latinoamericana de Tórax. ALAT. 7 al 9 de Julio 2016. Santiago de Chile, Chile.
- X Congreso Nacional de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, I congreso Nacional de Enfermería Crítica. 28 y 29 de mayo de 2015. Cartagena, Colombia.
- XXVI Congreso Colombiano de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, XXVII Congreso Suramericano de Cardiología, Cardiosur 2016. Pereira, Colombia.
- XVI Congreso Colombiano de Neumología y Cirugía de Tórax. 7 al 10 Octubre 2015. Pereira, Colombia.
- Día de la Investigación 2015. Fundación Cardioinfantil, Fundación Neumológica Colombiana. 19 de Noviembre. Bogotá, Colombia.

## **PREFACIO**

Esta Memoria de Tesis Doctoral pretende responder interrogantes en relación al entrenamiento muscular respiratorio. En relación a sus objetivos específicos vale resaltar que pretende identificar cómo registrar, incentivar y cuantificar de forma confiable el nivel de adherencia de los pacientes al entrenamiento muscular respiratorio con válvulas respiratorias; además, busca también evaluar un nuevo esquema de entrenamiento de corta duración y de alta intensidad. La experiencia del grupo de investigación que acogió el presente trabajo en la aplicación de programas de rehabilitación pulmonar indica que no todos los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) responden igual al tratamiento; ni obtienen tampoco los mismos efectos beneficiosos al finalizar un programa de rehabilitación. Sin embargo, las evidencias científicas actuales han llevado a los diferentes organismos europeos y norteamericanos de patología respiratoria a considerar la rehabilitación pulmonar como un tratamiento esencial en la EPOC.

La EPOC y otras enfermedades respiratorias crónicas, tienen una alta prevalencia y a su vez representan una carga económica de gran magnitud al sistema de salud, tanto colombiano como también de otros países. Ante lo anterior, cobra importancia conocer qué grupo de pacientes se benefician realmente de los tratamientos de rehabilitación para evitar así una generalización masiva de programas largos y costosos en individuos que no van a obtener un beneficio relevante. Paralelamente a este proceso, se deben estudiar programas alternativos de menor duración los cuales permitan optimizar la adherencia, aceptación y seguimiento de los pacientes comórbidos o con dificultades en su autonomía para los desplazamientos a centros asistenciales. Las anteriores consideraciones convierten entonces el trabajo desarrollado en este proyecto de tesis doctoral en una estrategia innovadora para pacientes con EPOC en Colombia.



## TABLA DE CONTENIDO

Agradecimientos	v
Subvenciones	vi
Resumen	viii
Publicaciones preliminares relacionadas con la memoria de tesis doctoral	xii
Presentaciones a congresos internacionales y nacional	xiii
Prefacio	xv
1. MARCO TEÓRICO	1
1.1 Los músculos respiratorios en seres humanos sanos	1
1.1.1 Histología	1
1.1.2 Eventos moleculares de la contracción muscular	1
1.1.3 Energía y contracción muscular	3
1.1.4 La respiración	4
1.1.5 Los músculos inspiratorios	4
1.1.6 Los músculos espiratorios	5
1.1.7 Los músculos accesorios de la respiración	5
1.2 Evaluación de los músculos respiratorios	6
1.2.1 Evaluación de la fuerza	6
1.2.2 Evaluación de la resistencia	7
1.3 La enfermedad pulmonar obstructiva crónica	9
1.3.1 Definición	9
1.3.2 Factores de riesgo	9
1.3.3 Magnitud del problema de salud	10
1.4 Los músculos en la EPOC	12
1.4.1 Disfunción muscular y EPOC	12
1.4.2 Disfunción muscular respiratoria y EPOC	12
1.4.3 Disfunción de miembros inferiores y EPOC	14
1.5 El entrenamiento muscular en la EPOC	15
1.5.1 Actividad física y EPOC	15
1.5.2 Entrenamiento físico en pacientes con EPOC	15
1.5.3 Modalidades de entrenamiento	16
1.6 Dispositivos de entrenamiento respiratorio	18
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	21
3. MÉTODOS: ASPECTOS GENERALES	23
3.1 Estudio 1	23
3.2 Estudio 2	24
3.3 Estudio 3	24

4. RESULTADOS	32
4.1 Resultados Estudio 1	32
4.2 Resultados Estudio 2	39
4.3 Resultados Estudios 3	45
5. DISCUSIÓN	57
6. CONCLUSIONES	69
7. PERSPECTIVAS DE FUTURO	71
8. TABLAS	73
9. FIGURAS	82
10. ANEXOS	105
11. BIBLIOGRAFÍA	113



## LISTADO DE TABLAS

**Tabla 1.** Características antropométricas y sociodemográficas de los grupos de intervención.

**Tabla 2.** Características fisiopatológicas de los grupos de intervención.

**Tabla 3.** Valores medios de pruebas de funcionalismo pulmonar y cardiopulmonar tanto al inicio como al final del protocolo del Grupo 1 (G): Entrenamiento alta intensidad: válvula placebo + general y su diferencia.

**Tabla 4:** Valores medios de pruebas de funcionalismo pulmonar y cardiopulmonar tanto al inicio como al final del protocolo del Grupo 2 (G+I): Entrenamiento alta intensidad: válvula inspiratoria + general y su diferencia.

**Tabla 5:** Valores medios de pruebas de funcionalismo pulmonar y cardiopulmonar tanto al inicio como al final del protocolo del Grupo 3 (G+I+E): Entrenamiento alta intensidad: válvula inspiratoria + espiratoria + general y su diferencia.

**Tabla 6.** Distribución de pacientes “Respondedores” en los tres diferentes grupos de intervención y su proporción de cambios en las diferentes pruebas de función pulmonar.

**Tabla 7.** Cambios en las subescalas de calidad de vida según el cuestionario *Short Form 36* (SF-36 v2), pre- y post entrenamiento, en los diferentes grupos de intervención y sus diferencias.

## LISTADO DE FIGURAS

- Figura 1.** Superposición de filamentos de actina y miosina. Actina: Filamentos en rojo. Modificado de Guyton y H., Tratado de Fisiología Médica. 12<sup>a</sup> edición
- Figura 2.** Fotografía que muestra la bicicleta ergométrica electromagnética, y el equipo de registro (respiración a respiración) de los gases respirados y las variables cardiocirculatorias (continuas) durante las pruebas de ejercicio cardiopulmonar integradas (PECP).
- Figura 3.** Fotografía que muestra el pasillo de evaluación de la prueba de marcha de 6 minutos (PM6m) con un paciente incluido en el protocolo de entrenamiento de alta intensidad.
- Figura 4.** Diseño conceptual original de la nueva válvula bidireccional (dual) para el entrenamiento de músculos respiratorios en humanos, denominada Válvula Excelsior.
- Figura 5.** Primer prototipo de la Válvula Excelsior con sus 3 componentes principales. A) Válvula Dual, B) Cámara de mezcla y, C), Carcasa de componentes electrónicos.
- Figura 6.** Diseño conceptual final de la nueva válvula bidireccional (dual) para el entrenamiento de músculos respiratorios en humanos, denominada Válvula Excelsior.
- Figura 7.** Fotografía de las tarjetas electrónicas diseñadas para el registro digital de presiones respiratorias a partir de un transductor aneroide incorporado en la Válvula Excelsior.
- Figura 8.** Aspecto general de la versión final del dispositivo que integra el Hardware y el Firmware.
- Figura 9.** Apariencia general de la ventana de inicio del Software de usuario en su modo de funcionamiento conectado al ordenador.
- Figura 10.** Realización de pruebas del funcionamiento de los tres componentes: Hardware, Firmware y Software, por parte del equipo de Bioingeniería.
- Figura 11.** Realización de pruebas de funcionamiento de la versión final de la Válvula Excelsior (válvula y software de registro) conectado al ordenador por parte del equipo de bioingeniería.
- Figura 12.** Fotografía de la primera válvula bidireccional (dual) para el entrenamiento de músculos respiratorios en humanos, denominada Válvula Excelsior.
- Figura 13.** Diagrama de flujo del ensayo clínico según recomendaciones CONSORT.
- Figura 14.** Gráfico de dispersión en el cual se muestran los valores individuales de la Fuerza Muscular Inspiratoria (en términos de P<sub>I</sub>max) al inicio y el final entrenamiento.

**Figura 15.** Gráfico de dispersión en el cual se muestran los valores individuales de la Fuerza Muscular Inspiratoria (en términos de % de referencia de Morales et al.) al inicio y el final entrenamiento.

**Figura 16.** Gráfico de dispersión que muestra los valores individuales de la Fuerza Muscular Inspiratoria (en términos de P<sub>I</sub>max) y la relación entre su valor inicial y al completar el entrenamiento.

**Figura 17.** Gráfico de dispersión que muestra las mediciones individuales de la Presión Inspiratoria Máxima tolerada (expresada en cmH<sub>2</sub>O) durante las tres semanas de entrenamiento de Alta intensidad Dual.

**Figura 18.** Gráfico de dispersión que muestra las mediciones individuales de la Presión Inspiratoria Impuesta (expresada en cmH<sub>2</sub>O) durante las tres semanas de entrenamiento de Alta intensidad TRIPLE.

**Figura 19.** Gráfico de dispersión que muestra las mediciones individuales de la Presión Inspiratoria Impuesta (expresada en cmH<sub>2</sub>O) durante las tres semanas de entrenamiento de Alta intensidad en cicloergómetro.

**Figura 20.** Gráfico de dispersión que muestra las mediciones individuales de la Fuerza Muscular Espiratoria (expresada en P<sub>E</sub>max) tanto al inicio como al completar el entrenamiento.

**Figura 21.** Gráfico de dispersión que muestra las mediciones individuales de la Fuerza Muscular Espiratoria (expresada como porcentaje del valor de referencia de Morales *et al.*) al inicio y al final del entrenamiento.

**Figura 22.** Gráfico de dispersión que muestra las mediciones individuales de la Fuerza Muscular Espiratoria (estimada con la P<sub>E</sub>max) y la relación entre su valor inicial y al completar el entrenamiento.

**Figura 23.** Gráfico de dispersión que muestra los valores individuales de la Presión Espiratoria impuesta (expresada en cmH<sub>2</sub>O) durante las tres semanas de entrenamiento de Alta intensidad DUAL.

**Figura 24.** Gráfico de dispersión que muestra los valores individuales de la Presión Espiratoria Máxima tolerada (expresada en cmH<sub>2</sub>O) durante las tres semanas de entrenamiento de Alta intensidad DUAL.

**Figura 25.** Gráfico de dispersión que muestra los valores individuales de la Presión Espiratoria Impuesta (expresada en cmH<sub>2</sub>O) durante las tres semanas de entrenamiento de Alta intensidad en cicloergómetro.

**Figura 26.** Fotografía de pacientes de los diferentes grupos de intervención realizando entrenamiento supervisado con la válvula *Orygen Dual*<sup>®</sup> en las instalaciones del Gimnasio de rehabilitación de la Fundación Cardiovascular de Colombia.

**Figura 27.** Gráfico de dispersión que muestra las mediciones individuales de la Capacidad de Ejercicio estimada mediante trabajo tolerado (expresado en Watts) al inicio y al final del entrenamiento

**Figura 28.** Gráfico de dispersión que muestra las mediciones individuales en el Consumo de Oxígeno (expresado en ml/kg/min) al inicio y al final del entrenamiento.

**Figura 29.** Gráfico de dispersión que muestra las mediciones individuales en la Ventilación Voluntaria Máxima (expresada en L/min) al inicio y al final del entrenamiento.

**Figura 30.** Gráfico de dispersión que muestra los valores individuales en la Ventilación (expresada como porcentaje de la VVM) al inicio y al final del entrenamiento

**Figura 31.** Gráfico de dispersión que muestra los valores individuales de Frecuencia Cardíaca Pico durante la Prueba Cardiopulmonar integrada (en términos de % de Referencia) al inicio y al final del entrenamiento

**Figura 32.** Fotografía de pacientes de los diferentes grupos de intervención realizando entrenamiento de alta intensidad en cicloergometro en las instalaciones del Gimnasio de rehabilitación de la Fundación Cardiovascular de Colombia

**Figura 33.** Gráfico de dispersión que muestra las mediciones individuales de la Distancia caminada en la prueba de marcha de 6 minutos (expresada en metros) al inicio y al final del entrenamiento.

**Figura 34.** Gráfico de dispersión que muestra los valores individuales de la Fuerza de Músculos Periféricos (en términos de fuerza de la Mano Dominante en Kg) al inicio y al final del entrenamiento.

**Figura 35.** Gráfico de dispersión que muestra las mediciones individuales de la Fuerza de Músculos Periféricos estimada mediante fuerza prensil de la Mano no-dominante (expresada en Kg) al inicio y al final del entrenamiento.

**Figura 36.** Gráfico de dispersión en el cual se muestran los valores individuales en Calidad de Vida (en términos de Componente físico del Cuestionario SF-36) al inicio y al final del entrenamiento.

**Figura 37.** Gráfico de dispersión que muestra la Calidad de Vida (estimada mediante el componente resumen mental del SF-36) al inicio y al final del entrenamiento.

# Estado Actual del Tema

# 1. MARCO TEÓRICO

## 1.1 Los músculos respiratorios en seres humanos sanos

### 1.1.1 Histología

Los músculos respiratorios corresponden embriológica, funcional y estructuralmente a músculos esqueléticos estriados. La estructura de estos músculos está especializada para realizar una tensión o contracción muscular al incluir complejos moleculares capaces de cambiar tanto su conformación como la fuerza de unión de forma reversible (“moléculas contráctiles”). El conjunto de fascículos que constituyen un músculo está envuelto por una fascia de tejido conectivo denominada epimisio. Cada uno de estos fascículos está formado, a su vez, por cientos de fibras musculares agrupadas por el perimisio. Finalmente, Cada fibra corresponde a una célula muscular que característicamente es multinucleada y cuya membrana celular se denomina sarcolema [1].

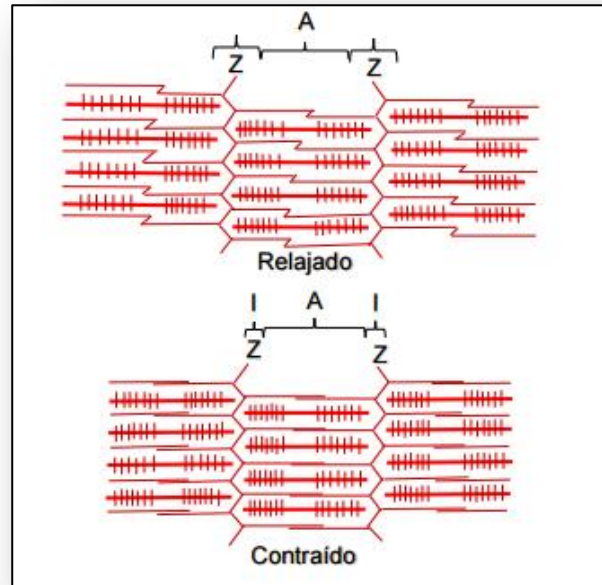
Las fibras musculares son las unidades funcionales básicas del músculo, las cuales están constituidas por cientos de miofibrillas embebidas en una matriz de soporte conocida como sarcoplasma. En este último se encuentran moléculas iónicas (sodio, potasio, calcio, magnesio y fosfatos), diferentes organelos subcelulares (mitocondrias, lisosomas, etc) y un sistema especializado de membranas que conforma una red de túbulos llamada retículo sarcoplásmico. Ahora bien, dicha red se organiza en un sistema de túbulos longitudinales cuyos extremos se rematan por unas estructuras vesiculares denominadas cisternas terminales, las cuales almacenan altas concentraciones de calcio que son necesarias para la contracción muscular. Cabe destacar que para que se genere la despolarización de la membrana a modo casi simultáneo, existen comunicaciones por membrana celular con disposición tubular transversa conocido como el sistema de túbulos T. El punto de contacto del retículo sarcoplásmico con el túbulo T se conoce como tríada y es éste el responsable de la propagación de la despolarización de la membrana hacia el interior de la fibra y la liberación del calcio [2].

### 1.1.2 Eventos moleculares de la contracción muscular

La contracción muscular es un evento molecular complejo, reversible y realizado por las “moléculas contráctiles” y sus complejos relacionados; es regulado por múltiples factores intra y extracelulares. Cada fibra muscular está constituida por miles de miofibrillas que

contienen miofilamentos de miosina y actina en una proporción constante (1500 filamentos de miosina por 3000 filamentos de actina) y su organización es geométrica; se organizan una al lado de la otra, en sentido longitudinal y constituyendo la unidad funcional del músculo: la sarcómera. Las sarcómeras se unen *en serie* mediante los extremos de los filamentos de actina, lo cual constituye los discos o bandas Z. Los miofilamentos de miosina están formados por cadenas de polipéptidos (dos cadenas pesadas y cuatro ligeras). Los miofilamentos de actina están íntimamente organizados con las moléculas de tropomiosina y troponina. La actina se organiza en forma de hélice sobre su eje longitudinal, de manera similar a las moléculas de miosina, y sobre ella se enrollan las moléculas de tropomiosina. Por su parte, la troponina cuenta con tres subunidades (I, T, y C) y constituye el cuarto complejo molecular participante en la contracción y relajación muscular.

En relación a lo anterior, de la contracción muscular podemos decir que ésta inicia a partir de un potencial de acción que se transmite por los nervios hasta la unión neuromuscular y en este punto se libera la acetilcolina la cual activa los canales iónicos de la membrana muscular para el paso de sodio, potasio y calcio. Esto ocasiona un cambio en el potencial de la membrana, que se propaga a toda la fibra y el sistema tubular T. Al encontrarse en contacto con las cisternas terminales hace que se libere el calcio almacenado que se unirá con las moléculas de troponina C. Este complejo es capaz de desplazar a la tropomiosina con lo cual los canales de actina se descubren y se unen a las cabezas de los filamentos de miosina. Finalmente vale resaltar que esta unión aquí mencionada es la que induce un cambio conformacional en la miosina el cual modifica el ángulo entre su cabeza y eje, produciendo así, una tensión longitudinal sobre los miofilamentos conocida como contracción o tensión musculares [2,3]. La relajación implica los eventos anteriormente mencionados en forma inversa.



**Figura 1.** Superposición de filamentos de actina y miosina. Actina: Filamentos en rojo. Modificado de Guyton y H., Tratado de Fisiología Médica. 12ª edición

### 1.1.3 Energía y contracción muscular

La contracción muscular consume energía. Esta energía se obtiene a partir del adenosin-trifosfato (ATP) el cual es consumido mediante el bombeo de iones a través del sarcolema (potencial de acción), los cambios conformacionales de la miosina, la liberación y recuperación del calcio por el retículo sarcoplásmico, la unión del complejo troponina-tropomiosina, el desplazamiento de los filamentos y la separación de las cabezas de miosina (relajación). La cantidad de ATP contenida en un músculo sólo permite mantener la contracción plena durante menos de un segundo, por lo que el adenosin-difosfato (ADP), se refosforila para formar nuevo ATP en fracciones de segundo. La energía necesaria para este proceso proviene esencialmente del fosfato de creatina (CrP). El CrP lleva un enlace fosfórico que, al romperse, libera la energía precisa que permite fijar un nuevo ion de fosfato al ADP. Sin embargo, las cantidades disponibles de CrP son pequeñas (unas cinco veces las del ATP). Finalmente, existe una segunda fuente de energía que puede ser utilizada para reconstituir tanto el CrP como el ATP, y que proviene del catabolismo de los alimentos (carbohidratos, grasas y proteínas) y la mayor parte de su energía se libera durante el proceso de oxidación que ocurre casi exclusivamente en las mitocondrias [2].



### **1.1.4 La respiración**

El pulmón es el órgano responsable de realizar el intercambio gaseoso, tal proceso depende de la acción de diversos grupos musculares denominados músculos respiratorios [4]. Ahora bien, la respiración incluye dos fases: inspiración y espiración; veamos:

La primera de ellas es un proceso activo que requiere un gradiente de presiones el cual es producido por la contracción de los músculos inspiratorios; de éstos, el músculo inspiratorio más importante en reposo en sujetos sanos es el diafragma el cual, al contraerse, permite que el contenido abdominal se desplace hacia abajo y adelante y por lo tanto aumenta el diámetro vertical de la caja torácica. Al mismo tiempo, los bordes de las costillas se levantan y se desplazan hacia afuera permitiendo así que aumente el diámetro transversal. Por su parte, los músculos intercostales externos e intercostales internos paraesternales traccionan las costillas hacia arriba y adelante incrementando los diámetros lateral y anteroposterior del tórax; todo lo anterior permite que contribuyan al esfuerzo inspiratorio de forma progresiva, sobre todo a medida que aumentan las cargas. Finalmente valga destacar que los músculos accesorios de la inspiración comprenden, entre otros, los escalenos (los cuales elevan las dos primeras costillas) y los esternocleidomastoideos (los cuales elevan el esternón e incluso el dorsal ancho) [5]. La segunda fase, esta es, la de espiración, se produce de manera pasiva durante la respiración en reposo debido principalmente a las propiedades elásticas del pulmón y de la pared torácica. Sin embargo, se convierte en un proceso activo durante el ejercicio o en sujetos con cargas ventilatorias aumentadas como por ejemplo los pacientes con diagnóstico de EPOC. Es destacable decir ahora, para tener presente, que los músculos espiratorios más importantes son los de la pared abdominal (recto del abdomen, oblicuos mayor y menor y transversos) los cuales, al contraerse, producen un aumento en la presión abdominal y por lo tanto empujan el diafragma hacia arriba. Por último, tiene relevancia en la descripción de este proceso que también los músculos intercostales internos participen en la espiración activa pues ellos traccionan las costillas hacia abajo y adentro reduciendo así el volumen torácico [3].

### **1.1.5 Los músculos inspiratorios**

#### **Diafragma**

El diafragma es un músculo estriado cuyas fibras se orientan de forma radial desde la zona central tendinosa hasta las estructuras óseas de la periferia y constituye el plano de

separación entre la caja torácica y el abdomen. Comparado con los músculos periféricos, muestra mayor tolerancia a la fatiga y mayor flujo sanguíneo, densidad capilar y capacidad oxidativa [6]. Su contracción hace descender la cúpula, lo cual conlleva un aumento de los diámetros anteroposterior y transversal de la caja torácica; sin embargo, el diafragma se contrae casi exclusivamente durante la inspiración [7]. Cuando se acorta, el tendón central se mueve hacia abajo y actúa como un pistón, aumentando así la presión negativa intratorácica y la positiva intrabdominal. Valga aquí destacar que el diafragma de un adulto sano tiene un 80% de fibras resistentes a la fatiga que lo capacitan para realizar trabajos de baja intensidad pero de larga duración [8].

### **1.1.6 Los músculos espiratorios**

En condiciones de reposo y en ausencia de enfermedad, la espiración es un fenómeno pasivo, sin embargo, en condiciones de ejercicio o en presencia de enfermedades obstructivas del flujo aéreo, los músculos intercostales internos (excepto los paraesternales) y abdominales (transverso, recto anterior, y oblicuos mayor y menor), se reclutan y activan para incrementar la presión intratorácica y abdominal, descender las costillas y desplazar al diafragma en sentido cefálico. Todo ello permite realizar esfuerzos espiratorios como la tos, el estornudo, o la espiración contra una sobrecarga mecánica como por ejemplo el broncoespasmo; inclusive, se ha involucrado la acción de los músculos espiratorios en la aparición de la presión intrínseca positiva al final de la espiración (PEEP) [9]. Esta contracción espiratoria podría disminuir el trabajo del diafragma al iniciar la siguiente inspiración a partir del retroceso elástico del sistema.

### **1.1.7 Los músculos accesorios de la respiración**

La mayoría de los músculos de la región del cuello, cintura escapular y región superior del tórax participan en la inspiración durante circunstancias especiales. Los principales músculos accesorios son los escalenos, el esternocleidomastoideo y el dorsal ancho. Los músculos escalenos se extienden desde las apófisis transversas de las últimas cinco vértebras cervicales hasta la superficie anterior de las dos primeras costillas; su contracción colabora con el ascenso de las costillas superiores y se evidencia como la retracción del cuello y del espacio supraclavicular durante la inspiración forzada. El músculo esternocleidomastoideo, que se extiende desde la apófisis mastoidea hasta la parte anterior

del tórax y se inserta en la clavícula y esternón, al igual que en el caso anterior, su contracción ayuda a la elevación de la caja torácica superior. El músculo dorsal ancho, su parte, se extiende desde la cara externa de las últimas cuatro costillas, la cresta iliaca y apófisis espinosas de las últimas vertebrales dorsales y lumbares hasta la corredera bicipital del húmero. Si se fija en este lugar, su contracción ayuda en la inspiración colaborando con la elevación de las costillas [3].

## **1.2 Evaluación de los músculos respiratorios**

Existen diversas técnicas que permiten la valoración funcional de los músculos respiratorios teniendo en cuenta sus dos propiedades, a saber, la fuerza y la resistencia [1]. La fuerza, es la expresión mecánica de la máxima capacidad contráctil de un músculo. Se evalúa mediante maniobras que implican un esfuerzo máximo, generalmente de corta duración. El principal determinante de la fuerza es la masa muscular aunque también influyen las características intrínsecas del propio músculo (tipo de fibras, densidad, etc) [2, 10] La resistencia hace referencia a la capacidad que tienen los músculos para generar y mantener un nivel determinado de tensión o trabajo. Dicha capacidad depende directamente del número de capilares y mitocondrias, así como también de la capacidad enzimática oxidativa de cada músculo y del porcentaje de fibras de tipo I (y en menor medida de las fibras de tipo IIa) [11] .

### **1.2.1 Evaluación de la fuerza**

La fuerza de los músculos respiratorios se evalúa mediante dos grupos de técnicas las cuales se clasifican según la naturaleza de la maniobra que se ejecute. Las primeras de ellas, llamadas maniobras respiratorias isométricas (o estáticas) denominadas así porque no se acompañan de flujo aéreo implican ejecución de la contracción muscular a isovolumen pulmonar permiten evaluar los músculos respiratorios durante una contracción isométrica. Las segundas, las cuales son maniobras dinámicas (anisométricas), se realizan con la vía aérea permeable lo cual permite establecer flujo aéreo. Para ambos grupos de maniobras, la medición de los cambios de presión se puede realizar a cualquier volumen pulmonar [12]. En este sentido valga destacar que, en la práctica clínica, la técnica más utilizada, aprobada y suficiente para evaluar la fuerza de los músculos respiratorios es la medición de las presiones inspiratorias y espiratorias máximas (PI<sub>max</sub> y PE<sub>max</sub>, respectivamente) durante

una maniobra de Müller.

La determinación de la P<sub>I</sub>max se realiza a partir del volumen residual, y la P<sub>E</sub>max de la capacidad pulmonar total [13]. En sujetos sanos, la P<sub>I</sub>max está fundamentalmente determinada por seis factores: edad, sexo, desarrollo muscular global, y las relaciones fuerza-longitud, fuerza-frecuencia y fuerza-velocidad de los músculos inspiratorios [14]. Es un método sencillo con equipos diseñados para minimizar la intervención en la presión creada por los músculos bucinadores y obtener así valores fiables<sup>15</sup>. Se recomienda realizar entre 3 y 5 maniobras y que la diferencia entre ellas no sea superior al 5% [16, 17]. Es necesario resaltar que esta prueba no permite discriminar la participación de los diferentes grupos musculares de la inspiración (p.ej. diafragma frente a accesorios). Con respecto a los valores de normalidad, se ha descrito que un valor inferior al 50% de los valores de referencia de la P<sub>I</sub>max representa debilidad muscular respiratoria [18].

## 1.2.2 Evaluación de la resistencia

La resistencia muscular se evalúa mediante la repetición de esfuerzos contráctiles aplicados de forma incremental o a carga constante. Para valorar la resistencia de los músculos respiratorios se hace respirar al sujeto contra cargas respiratorias (tipo umbral), determinándose la carga máxima y/o el tiempo que es capaz de mantenerlas [13]. Las más comunes son tres, a saber, 1) prueba de carga constante, 2) prueba incremental y 3) maniobra de inspiración y espiración repetitiva. La primera de ellas consiste en que el paciente respira en contra de su carga inspiratoria máxima (60-70% P<sub>I</sub>max) durante el mayor tiempo posible. Esta prueba ha demostrado ser una prueba sensible al cambio<sup>19</sup> y se ha descrito que individuos sanos logran mantener el 70% de su P<sub>I</sub>max durante dos minutos [20]. En pacientes con EPOC, se ha observado una mayor reducción en la P<sub>I</sub>max que en la P<sub>E</sub>max [21]. La segunda de ellas, es decir, la prueba incremental, consiste en que se aumenta la carga inspiratoria en 5 cmH<sub>2</sub>O cada 2 minutos [22]. Finalmente, la tercera o la maniobra de inspiración y espiración radica en ser repetitiva máxima en contra de la oclusión de la vía aérea durante 10 segundos; cada contracción seguida de una relajación de 5 segundos. La disminución relativa de la presión máxima después de 18 contracciones es la medida de resistencia [23, 24, 25].

**Equipos y válvulas para medición de resistencia.** Para evaluar específicamente la resistencia de los músculos respiratorios es necesario disponer de un circuito diferencial o válvula de dos vías. Esto permite que la sobrecarga mecánica se pueda aplicar exclusivamente sobre el grupo muscular que se desea evaluar, inspiratorio o espiratorio según corresponda. El fundamento para evaluar específicamente la resistencia muscular respiratoria implica contar con un sistema de sobrecarga mecánica de estos músculos. Existen fundamentalmente dos tipos de estos equipos o válvulas:

- **Sistemas con mecanismo resistivo.** (Elástico, con resorte o de orificio) por medio del cual se obstruye la entrada del aire hacia la válvula de dos vías. Tienen la ventaja de ser sistemas simples desde el punto de vista técnico, pero por el contrario, muy irregulares en cuanto a la reproducibilidad de las cargas. Esta falta de reproducibilidad se observa no sólo interindividualmente sino en un mismo individuo, y se justifica fundamentalmente por la dependencia entre la carga impuesta y el flujo. Esto hace que los pacientes puedan incrementar o disminuir el esfuerzo respiratorio según se modifique la frecuencia y los tiempos inspiratorio o espiratorio.
- **Sistema con mecanismos de apertura umbral.** Su nombre se deriva de su comportamiento mecánico, pues implica la necesidad de establecer una presión mínima (de allí proviene su nombre) para que la válvula se abra y permita establecer el flujo aéreo. El fundamento mecánico es la existencia de un émbolo sobre el que se colocan pesos externos calibrados que permiten mantener una carga experimental controlada e independiente del patrón respiratorio. Esto permite, además, evaluar las estrategias ventilatorias de cada individuo durante la ejecución de la prueba. Este sistema fue descrito originalmente por Nickerson *et al*, para los músculos inspiratorios [26] y por Orozco-Levi *et al*, para los músculos espiratorios [27].

Otras Pruebas Sugeridas incluyen:

- **Pruebas de esfuerzo físico general.** Algunos autores han propuesto que las pruebas de marcha de 6 o 12 minutos, la cicloergometría, la cinta rodante o el sentarse/levantarse pueden evaluar la resistencia de los músculos respiratorios en los pacientes con EPOC, asma, secuelas post-tuberculosas u otras enfermedades. No obstante, el carácter multisistémico de estas pruebas que involucra la participación del aparato cardiovascular y del sistema muscular esquelético global, dificulta la evaluación específica de los grupos musculares inspiratorio o espiratorio.

- **Pruebas de ventilación voluntaria máxima.** La ventilación voluntaria máxima (VVM) es la máxima ventilación que un individuo puede mantener durante un período de al menos 15 segundos, con una frecuencia respiratoria mayor de 80 por minuto. Durante esta prueba, el paciente –quien debe respirar lo más rápido y profundo que le sea posible- se conecta a un neumotacógrafo el cual permite registrar el volumen corriente, la frecuencia respiratoria y el patrón respiratorio durante al menos 12-15 segundos. Es una maniobra de carácter voluntario e inespecífica en lo que respecta a la evaluación funcional muscular puesto que implica el reclutamiento simultáneo de la musculatura inspiratoria y espiratoria. En pacientes con enfermedades obstructivas como la EPOC o el asma la variable resultante dependerá en forma importante del grado de obstrucción del flujo aéreo y no sólo de la función muscular.

## 1.3 La enfermedad pulmonar obstructiva crónica

### 1.3.1 Definición

La *American Thoracic Society* define la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) como la “presencia de obstrucción del flujo aéreo asociada principalmente a bronquitis crónica o enfisema pulmonar, generalmente progresiva, que puede estar acompañada de hiperreactividad bronquial, y ser parcialmente reversible” [28]. La Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica GOLD, la define como una enfermedad común y prevenible caracterizada por una limitación persistente del flujo aéreo que usualmente es progresiva y que se encuentra relacionada con una respuesta inflamatoria crónica exagerada del pulmón a partículas nocivas o a gases.

En relación a lo dicho, es destacable que la espirometría forzada es la prueba que permite el diagnóstico de la EPOC, ya que define la limitación del flujo aéreo. Se considera que hay obstrucción al flujo aéreo si el cociente entre el Volumen Espiratorio Forzado en el Primer Segundo ( $FEV_1$ ) y la Capacidad Vital Forzada (FVC) en una prueba post-broncodilatadora es inferior a 0.70. Valga aclarar que la gravedad de la obstrucción se categoriza según el grado de disminución del  $FEV_1$  y que los puntos de corte para la definición de enfermedad y su gravedad varían ligeramente según las diferentes sociedades científicas [29].

### 1.3.2 Factores de riesgo

Se han descrito factores genéticos y no genéticos prenatales que condicionan la función pulmonar al nacimiento y su desarrollo durante la infancia y adolescencia, los cuales conllevarían un nivel subóptimo en la edad temprana adulta [30, 31].

Algunos de estos factores son el bajo peso al nacer y las infecciones respiratorias tipo neumonía durante la infancia, aunque, valga aclarar, se requiere de un mayor número de estudios para establecer mejor la relación [32]. Esto, sumando al estilo de vida de la persona, incrementaría aún más el riesgo de EPOC así como lo describieron Vestbo *et al.*, quienes, además, describieron también el orden de importancia de estos los factores que se referenciarán a continuación:

- Factores externos: Fumar, exposición al humo de biomasa, nivel socio económico, ocupación, contaminación ambiental y dieta.
- Factores Internos: Factores genéticos, género, hipersecreción de moco crónica.
- Otros: Vía aérea hiperreactiva y asma, eventos perinatales, enfermedades respiratorias durante la infancia e infecciones broncopulmonares recurrentes [33].

Ahora bien, en países como Colombia, es importante tener en cuenta algunos factores de riesgo como la exposición al humo de biomasa debido al uso de las cocinas de leña en algunos lugares del país. Un estudio realizado en la ciudad de Bogotá demostró una asociación entre esta exposición y el desarrollo de la EPOC [34].

### 1.3.3 Magnitud del problema de salud

La Organización Mundial de Salud (OMS) estima que alrededor de 65 millones de personas tienen el diagnóstico de EPOC en un grado de moderado a severo y que, en la actualidad, esta enfermedad afecta por igual a hombres y mujeres. En 2005, el número total de muertes correspondía al 5% del total de las muertes en el mundo (esta información procedía mayoritariamente de países de altos ingresos). Dado que casi el 90% de las muertes por EPOC ocurren en países de medianos y bajos ingresos, estas tasas podrían aumentar más de un 30% en los siguientes 10 años si no se realizan intervenciones urgentes [35]. Se estima que para el año 2030 la EPOC será la tercera causa de mortalidad, con más de 4.5 millones de defunciones anuales, y generará una de las principales causas de morbilidad (consultas, asistencia a Urgencias, hospitalizaciones) [36].

En Latinoamérica, el estudio PLATINO realizado en Chile, Brasil, Uruguay, México y Venezuela, en mayores de 40 años, reportó una prevalencia de EPOC del 15% y se encontró un grado mayor de disnea, limitación física y mayor deterioro de la salud en general en las mujeres [37]. Por su parte, en Colombia, el Estudio Nacional de Salud calculó que 600.000 personas podrían sufrir de EPOC. La anterior cifra se acompaña de un aumento en la tasa de mortalidad la cual pasó de 12.8:100.000 habitantes en 1979 a 15.9:100.00 en 1994 [38].

A este respecto son llamativos los datos de mortalidad del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) los cuales dicen que del total de muertes ocurridas en el país en 2010, cerca de 4.500 fueron debidas a enfermedad crónica de las vías respiratorias inferiores atribuidas al consumo de tabaco, incluida la EPOC [39]. El estudio de Prevalencia de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en Colombia (PREPOCOL) determinó que 9 de cada 100 personas mayores de 40 años tenían EPOC, porcentaje que se distribuyó en 8.5% en Bogotá, 6.2% en Barranquilla, 7.9% en Bucaramanga, 8.5% en Cali y 13.5% en Medellín. Las diferencias de prevalencia entre las ciudades se relacionan con el porcentaje de sujetos fumadores en cada ciudad, que varió entre el 14% en Barranquilla hasta el 29% en Medellín, y su porcentaje va en mayor aumento, principalmente en escolares jóvenes [40].

Además de su alta incidencia y mortalidad, la EPOC como enfermedad crónica que evoluciona con el transcurrir de los años, implica altos costos directos por morbilidad (fármacos utilizados, demanda de asistencia, ingresos hospitalarios) e indirectos (años perdidos por incapacidad y muerte); por ejemplo, la *American Lung Association* estima un gasto del sistema de salud de 50 billones de dólares en el cuidado directo e indirecto de la EPOC como consecuencia de la morbimortalidad solo en los Estados Unidos [41]. Asimismo, esta enfermedad representa a nivel mundial la decimosegunda causa de discapacidad ajustada por años de vida (*disability adjusted life year, DALYs*, o suma de años perdidos debido a mortalidad prematura y años vividos en discapacidad, ajustados por gravedad) y se estima que en el año 2020 la EPOC será la quinta causa de DALY's [42]. En Colombia, por su parte, la EPOC también es la enfermedad de mayor carga económica al sistema de salud de las relacionadas con el consumo de tabaco, representando aproximadamente el 0.59% del producto interno bruto del país [43]. El costo promedio de



un caso de EPOC durante los cinco años posteriores al diagnóstico es de US \$ 9169.6. El costo promedio es de US \$ 2088.88 en la EPOC leve, 2853.5 en la EPOC moderada (incluye el manejo por urgencias de una exacerbación cada año), y US \$ 9229,1 en la EPOC grave (incluye el manejo por urgencias de tres exacerbaciones cada año y una por hospitalización cada año).

Considerando lo anterior, es evidente que lo expuesto hasta el momento expone la necesidad de crear estrategias en pro de la prevención, manejo y rehabilitación de la EPOC en países como Colombia en donde los esfuerzos realizados hasta el momento han sido insuficientes.

## **1.4 Los músculos en la EPOC**

### **1.4.1 Disfunción muscular y EPOC**

La disfunción muscular, definida como la pérdida de fuerza o resistencia de los músculos, es la manifestación extrapulmonar más frecuente en la EPOC. Ésta es la mayor causa de comorbilidad en la EPOC y tiene repercusiones clínicas tanto en la capacidad del ejercicio como en la calidad de vida [44, 45]. La disfunción muscular esquelética puede afectar a los músculos respiratorios y sobre todo a los músculos periféricos de los miembros inferiores.

Cabe decir que los factores que participan en la etiología de la disfunción muscular en la EPOC son variados. Encontramos en esta lista: antecedentes de tabaquismo, hipoxia, hipercapnia y su consecuente acidosis, alteraciones metabólicas (incluyendo deficiencias de vitamina D y testosterona), alteraciones genéticas, inflamación sistemática, comorbilidades relacionadas con la edad, tratamientos concomitantes e inactividad [46, 47]. Estos mismos factores podrían participar también en la respuesta a las intervenciones encaminadas a la rehabilitación de la función muscular. Por lo tanto, es necesario introducir un nuevo marco conceptual, a saber, pacientes “respondedores” en oposición a pacientes “no respondedores”. Esta delimitación de hecho-sujeto que versa en una dicotomía evidente, será de ayuda en la elección del correcto esquema de rehabilitación.

## 1.4.2 Disfunción muscular respiratoria y EPOC

Se han descrito como principal causa de disfunción muscular respiratoria en EPOC las modificaciones en la mecánica ventilatoria derivadas de la hiperinflación la cual altera la geometría del tórax y acorta la longitud del diafragma. Adicionalmente, los músculos respiratorios necesitan vencer el incremento del trabajo respiratorio resultado de una mayor elasticidad, resistencia y umbral inspiratorio dado por una limitación en flujo aéreo. Todo esto en respuesta al incremento de las demandas ventilatorias [48].

Vale indicar que la fatiga muscular definida como una falla temporal de un musculo para desarrollar una tarea, puede resultar de la inhabilidad del metabolismo y la contractibilidad para continuar realizando la misma tarea. Estas dos condiciones pueden coexistir en pacientes con EPOC con lo que la debilidad muscular se transforma rápidamente en fatiga; adicionalmente, también puede, lo anterior, contribuir a que se produzca insuficiencia respiratoria hipercápnica, limitación del ejercicio, incremento del riesgo de exacerbaciones agudas y finalmente una eventual muerte del sujeto que padece la enfermedad [1].

Hay más aspectos a destacar: la hipoxia, la hipercapnia, el estado nutricional y el uso de corticoides lo cuales también han sido implicados en la disfunción muscular respiratoria [49, 50, 51]. A pesar de la adaptación positiva que provee una mayor resistencia a la fatiga [52] y que la presiones respiratorias máximas y la resistencia muscular están presentes [53, 54, 55, 56, 57] -lo cual es adquirido por los músculos respiratorios-, esta disfunción puede empeorar la condición de los pacientes; especialmente de aquellos que se encuentran en estadios avanzados. Lo anterior constituye un importante factor de riesgo de reingreso hospitalario [1].

En relación a lo dicho, es destacable el hecho de que coexisten cambios adaptativos en los músculos respiratorios en la EPOC; estos cambios permiten mantener relativamente la función contráctil. Existen, en este sentido, cambios en la estructura y tamaño de las sarcómeras del diafragma que le permiten adaptarse a una mejor contracción, además, también facilitan un aumento de la capacidad aeróbica del músculo al incrementarse el número de mitocondrias y capilares. Igualmente se ha observado que las fibras musculares expresan mayor contenido de miosina tipo I lo que favorecería la capacidad de resistencia muscular [58, 59]. Todo lo descrito anteriormente entraría a apoyar la hipótesis postulada

líneas atrás acerca de la posible existencia de grupos Respondedores y podría ser un punto clave en la identificación de estrategias de entrenamiento respiratorias eficaces.

En otro sentido aunque ligado a lo dicho, es necesario incluir otros conceptos comunes cuando se habla de función muscular como la atrofia y el daño muscular. La atrofia muscular debería hacer referencia estrictamente a la disminución del tamaño de las fibras o de la masa general muscular. Generalmente, aunque no siempre sea el caso, la atrofia conllevará a la disfunción muscular con debilidad y fatigabilidad precoz. Como segundo ítem, por su lado, el daño muscular es una lesión estructural de la sarcómera, sarcolema u otras estructuras; lo cual también conllevará a la disfunción.

De momento se ha descrito el daño muscular que se produce tras un ejercicio intenso; daño que puede seguirse de una reparación o regeneración muscular fisiológica. Se produce una alteración ultraestructural con disrupción de la membrana basal y de las estructuras contráctiles de las fibras. Por consiguiente, si la lesión es importante se genera una degeneración citoplasmática y se inicia un proceso de fagocitosis con infiltración de macrófagos y leucocitos polimorfonucleares [60].

### **1.4.3 Disfunción de miembros inferiores y EPOC**

Los pacientes con EPOC presentan una disminución de la fuerza y la resistencia en los músculos de las extremidades [61, 62, 63] la cual es más pronunciada en los miembros inferiores [64]; sin embargo, por el contrario, la resistencia de las extremidades superiores suele estar preservada, lo cual sugiere sugiriendo que las alteraciones en los miembros inferiores están relacionadas probablemente tanto con la actividad de los grupos musculares, como con la aparición de exacerbaciones que repercuten inclusive un mes después de un ingreso hospitalario [65, 66, 67, 68, 69].

Teniendo presente que uno de los principales factores de disfunción de los músculos de las extremidades es la reducción de su actividad, secundaria a la limitación funcional respiratoria [70] es plausible que, por lo tanto, el desacondicionamiento conlleve a la atrofia de las fibras musculares y la consecuente disfunción muscular [71]. Adicionalmente, en su estado avanzado, los mecanismos que incrementan el daño de estos músculos incluyen el estrés oxidativo, el aumento de la proteólisis, la reducción anabólica, la apoptosis y eventos

epigenéticos que prevalecen sobre los mecanismos adaptativos que empeoran la disfunción muscular [1].

## **1.5 El entrenamiento muscular en la EPOC**

### **1.5.1 Actividad física y EPOC**

Los síntomas como fatiga y disnea hacen que el ejercicio sea una experiencia poco placentera para los pacientes con EPOC, lo cual, unido a los estados depresivos que aparecen con frecuencia en los pacientes, desembocan en un estilo de vida inactivo [72]. Como se hace evidente, el desacondicionamiento muscular asociado a la reducción de la actividad física contribuye a una mayor inactividad lo cual resulta en un círculo vicioso en el que, si se disminuye la actividad física y aumenta, como consecuencia, la sintomatología derivada del ejercicio [73]. Es conocido además que el nivel de actividad física es un predictor de mortalidad y hospitalización en los pacientes con EPOC, situación que contribuye a la progresión de la enfermedad y a pobres resultados [74, 75, 76]. Asimismo, bajos niveles de actividad física se asocian con alto riesgo de hospitalización y de reingreso hospitalario [77, 78]. Derivado de lo anterior podemos inferir que los pacientes con EPOC físicamente más activos tienen en general mejor función pulmonar en términos de capacidad de difusión del monóxido de carbono, fuerza de músculos espiratorios, capacidad de ejercicio, consumo de oxígeno e inflamación sistémica comparado con aquellos que no lo son [79].

Por lo tanto, el ejercicio físico con sus diferentes modalidades de entrenamiento, bien sean solas o combinadas, es indudablemente la mejor opción de tratamiento a la hora de mejorar la función de la masa muscular y la calidad de vida en pacientes con EPOC, incluso en un estado avanzado. Es evidente entonces que el ejercicio puede inducir efectos positivos en otras áreas reduciendo de este modo el desgaste y mejorando por consiguiente el sistema cardiovascular [80]; lo anterior, inclusive en ausencia de modificaciones en los parámetros de función pulmonar [81].

### **1.5.2 Entrenamiento físico en pacientes con EPOC**

Los objetivos del entrenamiento físico cuentan con un alto nivel de evidencia e incluyen la optimización de la función física, mejoría de los síntomas, de la calidad de vida y también

reducción del uso de los sistemas de salud [82]. Los principios básicos del entrenamiento deben incluir una adecuada intensidad, frecuencia, duración, definición exacta del tipo de entrenamiento y deben tenerse en cuenta los principios de sobrecarga, progresión, especificidad y reversibilidad [83].

Es destacable además que es necesario inducir un cambio de comportamiento para facilitar así la adopción y el mantenimiento de estilos de vida activos con el fin de minimizar las consecuencias sistémicas de la EPOC. Se hace referencia aquí particularmente al desgaste muscular, a conseguir una eficiencia mecánica de las actividades físicas como caminar y reducir la sensación de disnea y también la ventilación requerida para desarrollar una tarea específica. Lo anterior, a su vez, puede tener un efecto en la disminución del temor, lo que podría incrementar la actividad física [84] en beneficio del sujeto. Finalmente, es preciso mencionar que a pesar de todas las recomendaciones sugeridas en cuanto al entrenamiento de pacientes con EPOC, continúa siendo un reto el hecho de ejecutar un programa que integre todas las características anteriormente mencionadas y, más complejo todavía, poder llevar a la práctica tales programas.

### **Ventajas**

La rehabilitación pulmonar es eficaz para disminuir la disnea en relación con las actividades de la vida diaria, aumentar la autonomía, y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud. Lo logra mediante intervenciones como ejercicios de fuerza incluidos en el entrenamiento físico y en algunas ocasiones también lo hace mediante soporte nutricional específico, entre otras. Se ha descrito que la rehabilitación respiratoria puede prevenir el riesgo de agudización en pacientes con EPOC estable y el reingreso hospitalario por agudización de la enfermedad [85,86]. Aunque son pocos los estudios que han podido evaluar este aspecto, la rehabilitación pulmonar parece tener impacto inclusive en la supervivencia de estos pacientes [87]; sin embargo, y a pesar de las normativas consensuadas por las sociedades científicas, un gran porcentaje de pacientes no es nunca incluido en un programa de rehabilitación específico.

### **1.5.3 Modalidades de entrenamiento**

- **Entrenamiento de extremidades inferiores.** Una de las propuestas actuales es la asignación de los esquemas de entrenamiento muscular y fisioterapia de una forma

individualizada, de acuerdo a los resultados de las pruebas de función muscular respiratoria y periférica. Específicamente, se ha sugerido hacer entrenamiento de fuerza (cargas elevadas, corta duración) o de resistencia (cargas moderadas, períodos prolongados) para miembros inferiores [14]. En este sentido, el entrenamiento de la resistencia o la fuerza que consiste en el levantamiento repetitivo de cargas pesadas por grupos locales de músculos ha demostrado incrementar la masa muscular y la fuerza en músculos periféricos en pacientes con EPOC [88].

Vale en este punto mencionar al entrenamiento de resistencia llamado *endurance*. Éste es un componente mayor de los programas de rehabilitación pulmonar, y ayuda para mejorar el estado cardiorespiratorio asociado a una reducción de la fatiga, disnea e incremento de la función de músculos involucrados en la deambulación. Los programas de resistencia de alta intensidad son usados en rehabilitación pulmonar al igual que programas de baja intensidad o intervalos cuando los pacientes no pueden completar la duración de los ejercicios de la primera modalidad; la bicicleta o la caminata son los ejercicios más comúnmente usados en este tipo de entrenamiento. Para mejorar la tolerancia al ejercicio, la función muscular y la bioenergética, la frecuencia de estos tipos de rehabilitación debe ser de 3 a 5 veces por semana con un porcentaje mayor al 60% de la tasa de trabajo máxima, durante 20 a 60 minutos por sesión a la semana [89]. Ahora bien, los pacientes con poca tolerancia al ejercicio y que presentan disnea o fatiga, tienen la opción del entrenamiento de intervalos en el cual los periodos de ejercicio de alta intensidad son combinados con los de baja intensidad. Es destacable aquí que debido a las pequeñas proporciones de pacientes con EPOC que pueden no responder al *endurance training*, los argumentos en contra de su uso para el tratamiento de la disfunción de los miembros inferiores son escasos.

- **Entrenamiento de músculos respiratorios**

La fuerza muscular respiratoria se reduce en pacientes con EPOC tanto en los músculos inspiratorios como en los espiratorios. Esto genera una percepción de disnea y tolerancia al ejercicio la cual es influenciada negativamente por la disminución de la presión generada principalmente por la capacidad de los músculos inspiratorios [90, 91, 92]. Por la anterior razón el entrenamiento de los músculos respiratorios se ha convertido en un punto clave en cualquier programa de rehabilitación pulmonar.

La modalidad de entrenamiento respiratorio que ha mostrado ser adecuada para pacientes con EPOC es aquella que incluye ejercicios de carga respiratoria combinado con periodos de descanso. Con respecto al *endurance training*, parece no observarse mejoría en la fuerza de los músculos respiratorios probablemente debido a que las cargas ventilatorias no tienen la suficiente magnitud para inducir una adaptación al entrenamiento. Sobre esta base se establece que los pacientes con debilidad de músculos respiratorios severa se benefician de la aplicación de una carga de entrenamiento inspiratoria la cual es una modalidad que parece disminuir la disnea y mejorar la capacidad de ejercicio. En este sentido es observable cómo, en los últimos años, se ha descrito una mejora en los valores de la P<sub>I</sub>max en pacientes que realizaron entrenamiento inspiratorio mediante dispositivos de entrenamiento respiratorio de presiones inspiratorias modificables. Este tipo de esquemas también han mostrado mejorías en las puntuaciones de la calidad de vida, disnea y fuerza de músculos respiratorios [93, 94, 95, 96, 97].

La duración de los programas de rehabilitación pulmonar oscila entre 3 y 12 semanas. Estos periodos tan prolongados de entrenamiento podrían ser un inconveniente en términos de adherencia, ya que al considerar el entorno cultural y los recursos disponibles, un esquema corto, terminaría por beneficiar a un número mayor de pacientes con EPOC.

Finalmente, es necesario recordar que un programa que incluya entrenamiento de músculos respiratorios junto con entrenamiento general ayudará positivamente a aquellos pacientes con EPOC avanzado y una marcada debilidad de músculos inspiratorios, indicando la integralidad con la que se debe realizar el entrenamiento respiratorio.

## **1.6 Dispositivos comerciales disponibles para el entrenamiento respiratorio**

Existen dispositivos que imponen una carga umbral o de resistencia y que son usados en el entrenamiento de los músculos respiratorios. Algunos de dichos dispositivos han sido referenciados en la literatura, éstos son: a) *Threshold*® (Philips Respironics, Brussels, Belgium), b) *POWERbreathe*® (HaB International Ltd, Southam, UK) y c) *Orygen Dual*® (IMIM. Barcelona, España). Por su parte, los dos primeros realizan entrenamiento de los músculos inspiratorios, mientras que la válvula *Orygen*, por su parte, permite el entrenamiento de los músculos espiratorios. Es apropiado aclarar que en pacientes con EPOC la carga umbral mínima requerida debe ser el equivalente al 30% de la P<sub>I</sub>max a fin de mejorar la función

muscular respiratoria, lograr la disminución de la disnea y aumentar la tolerancia al ejercicio. Este tipo de entrenamiento ha demostrado una mejoría significativa de la fuerza y resistencia de los músculos respiratorios y a su vez un aumento en la proporción de fibras de contracción lenta y el tamaño de las fibras de contracción rápida en los músculos intercostales [98].

Ahora bien, durante los últimos años, los tres dispositivos de entrenamiento respiratorio mencionados anteriormente han sido objeto de estudio, esto con el fin de establecer la mejor estrategia en el entrenamiento de los músculos inspiratorios. En tal sentido se han diseñado esquemas de entrenamiento en los cuales se incluye el uso de los dispositivos, gracias a los cuales ha podido observarse mejoría en los valores de P<sub>I</sub>max, calidad de vida y percepción de la disnea [96, 97, 98, 99, 100]. Además, una revisión sistemática sobre el entrenamiento de los músculos espiratorios concluyó que el entrenamiento muscular espiratorio bien sea solo o combinado con entrenamiento inspiratorio, mejora la fuerza muscular pero no la capacidad funcional o la disnea [99]. Contrariamente, el presente grupo de investigación ha demostrado una mejora significativa en los valores de la P<sub>E</sub>max, junto con cambios en la capacidad de ejercicio y la calidad de vida mediante el entrenamiento con la válvula *Orygen*® [100]. Lo expuesto de momento induce a la necesidad de seguir incluyendo este tipo de entrenamiento en pacientes con EPOC.

A pesar de las ventajas ofrecidas por los tres dispositivos mencionados, incluyendo la válvula *Orygen*® se encuentran algunas debilidades dentro de sus alcances como lo es, por ejemplo, la precisión en la medición de los ejercicios realizados por el paciente. En este sentido, un software de registro integrado a una válvula de entrenamiento respiratorio ofrecería evidentes ventajas en la práctica puesto que permitiría ofertar este tipo de estrategias a un mayor número de pacientes



# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

## 2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

**Hipótesis 1:** Los dispositivos comerciales de entrenamiento muscular respiratorio, (incluyendo la inventada previamente por nuestro grupo *Orygen Dual*<sup>®</sup>) adolecen de un indicador (acústico o visual) de apertura y de cierre de la válvula. Por ende, una nueva versión de la válvula agregando estos dos elementos, permitirá, según una consideración supuesta inicial, mejorar la ejecución de los ejercicios y adherencia al entrenamiento muscular tanto inspiratorio como espiratorio.

**Objetivo 1:** Diseñar un nuevo sistema portátil de entrenamiento de músculos respiratorios que incluya registro digital de presión así como también un grupo de indicadores sonoros y lumínicos para incentivar e indicar la ejecución correcta de cada inspiración o espiración durante el protocolo de entrenamiento.

**Hipótesis 2:** La válvula *Orygen Dual*<sup>®</sup> adolece por no tener un sistema de registro visual de la presión efectiva de entrenamiento y no tiene un sistema de conteo (registro) del número de sesiones realizadas. Un nuevo sistema de registro integral de las sesiones de entrenamiento diarias y acumuladas, permitiría mejorar el seguimiento, aumentar la adherencia y monitorizar el cumplimiento de los esquemas de entrenamiento por parte de los pacientes.

**Objetivo 2:** Conceptualizar, diseñar y evaluar un nuevo software integral para el registro y control en pacientes con esquemas supervisados y autoadministrados de entrenamiento muscular respiratorio.

**Hipótesis 3:** Un esquema de entrenamiento ultracorto y de alta intensidad podría mejorar la adherencia de los pacientes al entrenamiento muscular respiratorio, y aumentar la oferta de este entrenamiento a una mayor población en el ámbito clínico asistencial.

**Objetivo 3:** Identificar el impacto funcional, la tolerabilidad, la seguridad y la aceptación por parte de los pacientes de un nuevo esquema abreviado de entrenamiento muscular corto de alta intensidad; comparado éste con un entrenamiento convencional de mayor duración y costos.

# MÉTODOS

### 3. MÉTODOS

#### 3.1 Estudio 1: Diseño, prototipado no-funcional y funcional, y evaluación de una nueva válvula de entrenamiento muscular respiratorio

La primera parte de la tesis corresponde al diseño y construcción de una válvula de entrenamiento muscular respiratorio. De acuerdo a la metodología del grupo de Bioingeniería de la Fundación Cardiovascular de Colombia, se analizaron los dispositivos existentes en el mercado antes de diseñar el modelo conceptual inicial. Se realizó una primera propuesta acorde con los requerimientos básicos que dicho grupo de investigación predefinió como desafíos fundamentales con el objetivo de innovar con el diseño, fabricación y producción de un sistema de entrenamiento muscular respiratorio dual simultáneo (inspiratorio y espiratorio) el cual incluyera un lector de presión digital y un mecanismo de incentivo acústico automatizado el objetivo de mejorar el control y el cumplimiento del entrenamiento autoadministrado. Este dispositivo se denominó “Válvula Excelsior”.

El diseño tuvo como base los conocimientos y experiencias que fueron adquiridos con la invención previa de otro dispositivo desarrollado, validado y comercializado, llamado válvula *Orygen Dual*<sup>®</sup> (información accesible en [www.lungon.com](http://www.lungon.com)) por parte de los Doctores M. Orozco-Levi, MD, PhD y J. Gea, MD, PhD. Esta primera válvula se diseñó dentro del marco del Grupo de Investigación LIF (Lesión, Respuesta Inmune y Función) del Instituto Municipal de Investigación Médica de Barcelona, lo cual aportó experiencia en el diseño y patente de modelos de utilidad en biomedicina. Las debilidades identificadas del diseño de esta válvula permitieron diseñar elementos en el nuevo dispositivo, con el fin de mejorar la monitorización y el cumplimiento por parte de los pacientes.

Se debe tener en cuenta que se realizaron diseños conceptuales preliminares para el desarrollo del prototipo que incluyeron circuitos electrónicos, mecánicos y estructurales, -cuya integración sería simulada posteriormente- con el fin de verificar si cumplían con los requerimientos técnicos. Dichos elementos se rediseñaron hasta haber obtenido un diseño primario sobre el cual se realizarían pruebas de funcionalidad verificando el cumplimiento de las tareas. Posteriormente se construyó un prototipo que integraba todo el *hardware* en un equipo seguro, fiable, ergonómico y funcional, basado en las normas de calidad vigentes en fabricación de equipos biomédicos. Finalmente, se realizaron pruebas de validación y

metrología (V&M) por una persona externa para calibrar y verificar las funciones del prototipo.

### **3.2 Estudio 2: Diseño e implementación de un nuevo software para el registro y control en pacientes con esquemas supervisados y autoadministrados de entrenamiento muscular respiratorio**

La válvula *Orygen Dual*<sup>®</sup> no dispone de sistema de registro visual de la presión efectiva de entrenamiento ni tampoco de un sistema de conteo (registro) del número de sesiones realizadas. La identificación de estas debilidades permitió diseñar elementos en la nueva válvula, con el fin de mejorar la monitorización y el cumplimiento por parte de los pacientes. Para tal fin se solicitó al equipo de Bioingeniería diseñar un sistema el cual permitiera descargar los datos almacenados y que además incluyera los siguientes módulos o funciones: a) Módulo de inicialización y establecimiento de la comunicación con el equipo, b) Módulo de descarga y almacenamiento de datos, c) Módulo de programación y lectura en tiempo real, d) Módulo de lectura y programación de los límites de presión para el entrenamiento y e) Módulo de borrado de la memoria. Estos módulos mencionados, tienen como objetivo permitir al usuario interactuar con el equipo para, por esta vía, tener acceso a la información del entrenamiento realizado por el paciente y establecer así las condiciones necesarias para el sí mismo. Finalmente, este software debía tener la posibilidad de poder integrarse y complementar la nueva válvula de entrenamiento: Válvula Excelsior, haciendo parte de los componentes electrónicos.

### **3.3 Estudio 3: Nuevo esquema de entrenamiento muscular de alta intensidad ultra corto**

#### **a) Diseño del estudio**

La segunda parte de esta Memoria de Tesis Doctoral corresponde a un ensayo clínico aleatorizado acorde a la normativa CONSORT para identificar el impacto funcional, tolerabilidad, seguridad y aceptación por parte de un grupo de pacientes con diagnóstico de EPOC, de un nuevo esquema abreviado de entrenamiento muscular de corta duración y alta intensidad. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución y desarrollado bajo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki y, en todos los casos, se obtuvo el consentimiento informado.

## **b) Participantes.**

Se consideraron como posibles participantes a los pacientes con diagnóstico de EPOC que acudieron a control por consulta externa al Servicio de Neumología de la Fundación Cardiovascular de Colombia durante el periodo comprendido entre septiembre de 2014 y enero de 2016. Los criterios de inclusión en el estudio incluyeron pacientes con función respiratoria en fase estable (al menos dos meses sin cambios en la semiología) demostrativa de EPOC grave ( $FEV_1 < 50\%$  pred, cociente  $FEV_1/FVC < 70\%$ ) y debilidad muscular inspiratoria (disminución de la  $PI_{max}$  por debajo  $60 \text{ cmH}_2\text{O}$ ). Por otra parte, dentro de los criterios de exclusión se incluyeron ítems tales como, prueba broncodilatadora positiva (definida como el aumento del  $FEV_1$  igual o superior al  $12\%$  y  $200 \text{ cc}$ , tras la inhalación de salbutamol), patologías cardiovasculares, neuromusculares o metabólicas que pudieran interferir en los resultados, ingreso hospitalario por cualquier patología en los últimos dos meses, enolismo importante o desnutrición grave, tratamiento con fármacos con potencial efecto sobre la estructura y función muscular, haber realizado un programa de rehabilitación en el último año o realizar actividad física intensa bien fuera de tipo laboral o recreacional.

## **c) Cálculo de la muestra**

El tamaño de la muestra se calculó aceptando una diferencia entre tratamientos de  $20 \text{ cmH}_2\text{O}$  (con desviación estándar (DE) de 5) en las presiones respiratorias máximas (inspiratoria y espiratoria), considerando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta del  $20\%$ , en contraste bilateral. Así, en base a estas estimaciones, se precisó un mínimo de 10 pacientes en cada grupo de tratamiento. El tamaño de la muestra se sobreestimó para cubrir hasta un  $30\%$  de posibles pérdidas.

## **d) Aleatorización y cegamiento**

Se aleatorizaron un total de 36 pacientes con diagnóstico de EPOC los cuales fueron distribuidos al azar (azar simple mediante sobre cerrado) en los diferentes grupos de intervención.

## **e) Intervención**

Todos los participantes realizaron un entrenamiento general de alta intensidad consistente en realizar intervalos de máximo esfuerzo de 30 segundos de duración contra una

resistencia equivalente a 0.075 kg/kg de masa corporal seguidos de un periodo de recuperación de 4 minutos en cicloergómetro; la duración total fue de 3 semanas. Se realizaron, en este sentido, 5 sesiones semanales de 30 minutos por sesión, para así obtener finalmente una duración total de 7.5 horas reales de entrenamiento. Adicionalmente, y de manera aleatoria, los pacientes se distribuyeron dentro de uno de 3 grupos posibles de entrenamiento respiratorio de la siguiente manera:

- **Grupo 1 (G): Entrenamiento general alta intensidad + Entrenamiento muscular respiratorio placebo:** Este grupo realizó entrenamiento con la válvula *Orygen Dual*<sup>®</sup> sin carga (Efecto placebo).
- **Grupo 2 (G+I): Entrenamiento general alta intensidad + entrenamiento muscular inspiratorio:** El entrenamiento inspiratorio se realizó con la válvula *Orygen Dual*<sup>®</sup>. La carga de entrenamiento inspiratorio fue la máxima y definida según la tolerancia del paciente que permitiera realizar 10 inspiraciones consecutivas (x 5 series) 2 veces al día.
- **Grupo 3 (G+I+E): Entrenamiento general de alta intensidad + entrenamiento inspiratorio y espiratorio:** El entrenamiento inspiratorio y espiratorio se realizó con la válvula *Orygen Dual*<sup>®</sup>. La carga de entrenamiento inspiratorio y espiratorio fue la máxima y definida según la tolerancia del paciente. Esta carga era la óptima que le permitiría al paciente realizar 10 inspiraciones consecutivas (x 5 sesiones) 2 veces al día.

## f) Variables de Resultado

### Variables Principales

Las variables principales de resultado incluyeron los cambios en la fuerza muscular respiratoria, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida, analizadas pre y post-intervención.

- **Fuerza muscular respiratoria:** Definida como la habilidad de realizar un esfuerzo respiratorio máximo, fue valorada utilizando el equipo MicroRPM (Microlab<sup>®</sup>) para obtener valores de P<sub>I</sub>max y P<sub>E</sub>max. Esta prueba consiste en generar la máxima presión inspiratoria (a partir de volumen residual) y espiratoria (a partir de capacidad pulmonar total) contra una vía o equipo ocluido, realizando la maniobra por la boca y manteniendo la nariz ocluida. Para el análisis de los datos se tomó el valor más alto realizado durante tres maniobras y para identificar la debilidad respiratoria se utilizaron las ecuaciones propuestas por Morales *et al.*, las cuales son las más utilizadas en trabajos previos de nuestro grupo y por muchos otros en poblaciones latinas.

- **Capacidad de Ejercicio:** Fue valorada mediante la prueba de esfuerzo cardiopulmonar y el Test de marcha de 6 minutos (6MWT). La primera se realizó con el equipo de medición de metabolismo OXYCON con técnica de "respiración a respiración", y en un cicloergómetro (*Mortara, Breeze, MedGraphics Corp*). Durante la prueba fueron monitorizados la presión arterial cada 2 minutos, la saturación de oxígeno (SO<sub>2</sub>) a través de un oxímetro de pulso, electrocardiografía de 12 derivaciones y O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> exhalado.

La prueba iniciaba con 2 minutos de reposo y a continuación se indicaba el inicio del pedaleo en la bicicleta durante dos minutos manteniendo 60 rotaciones por minutos con una carga inicial igual a cero la cual se incrementó de a 20 Watts cada 2 minutos hasta la claudicación referida por el paciente. El consumo de oxígeno (VO<sub>2peak</sub>) fue expresado en términos de ml/kg/min en valores absolutos y valores de referencia (Wasserman *et al.*) y la carga máxima de trabajo fue expresada en Watts.

- **Calidad de vida:** Se realizó la evaluación de la calidad de vida a partir de un cuestionario genérico llamado Short Form 36 versión 2 (SF-36 v2) en español para Colombia y fue analizado con el Software licenciado *QualityMetric Health Outcomes™ Scoring Software* 4.0. Este instrumento tiene la capacidad de evaluar la calidad de vida en 8 dimensiones: Función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. Para nuestro fin de estudio se solicitó la autorización de uso, obteniendo así la licencia número QM033069.





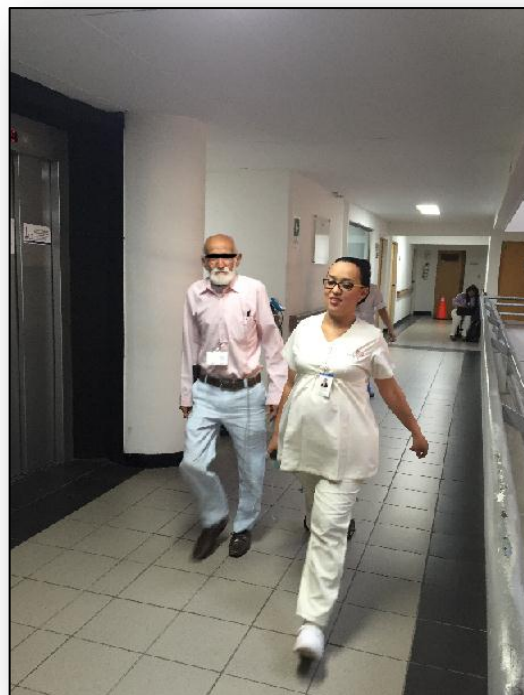
**Figura 2.** Fotografía que muestra la bicicleta ergométrica electromagnética, y el equipo de registro (respiración a respiración) de los gases respirados y las variables cardiocirculatorias (continuas) durante las pruebas de ejercicio cardiopulmonar integradas (PECP), con intenciones diagnósticas iniciales y finales en la realización del entrenamiento muscular de alta intensidad. Todos los registros individuales se encuentran disponibles en el archivo de historia clínica de cada uno de los pacientes. Para más detalles, favor remitirse al texto (Cáceres et al, Memoria de Tesis Doctoral, 2016).

### **Variables secundarias**

Se incluyeron como variables secundarias la fuerza muscular de músculos periféricos en miembros superiores, el test de marcha de seis minutos y pruebas convencionales de funcionalismo respiratorio. Ahora bien, la primera variable fue estimada con la realización de una fuerza isométrica máxima utilizando el dinamómetro desarrollado por el equipo de Bioingeniería de la Fundación cardiovascular de Colombia. Para esta prueba el paciente debía mantener una angulación de 90 grados en cada uno de los brazos a evaluar y aplicar la fuerza con la mano evitando, en todo momento, realizar apoyo sobre superficies (incluyendo el mismo cuerpo). De la prueba, se realizaron 3 mediciones las cuales se expresan en kilogramos para cada extremidad y se calcularon los valores de referencia de

Luna Heredia *et al.*, al no contar con valores de referencia para población Colombiana. El test de marcha de seis minutos se realizó en pasillo con inclinación de 0° con registro de los valores basales, intermedios y finales de oxihemoglobina y frecuencia cardíaca mediante pulsioximetría no-invasivo; tras esto, se cuantificó la disnea al final de la prueba mediante escala analógica visual. Los valores se expresaron en términos absolutos y en relación con valores de referencia de Enrigh *et al.*

Finalmente se realizó espirometría forzada con un espirómetro *Datospir 92* (Sibel, Barcelona) en condiciones basales y posterior a la administración de 200 microgramos de salbutamol. Adicionalmente se realizó la determinación de volúmenes pulmonares estáticos (Roca *et al.*) y de la resistencia de la vía aérea, (Cotes *et al.*) así como la medición de la transferencia de CO<sub>2</sub>. Lo anterior se determinó mediante el método de respiración única con un medidor de gases integrado en equipo Masterlab.



**Figura 3.** Fotografía que muestra el pasillo de evaluación de la prueba de marcha de 6 minutos (PM6m) con un paciente incluido en el protocolo de entrenamiento de alta intensidad. Para los aspectos metodológicos, favor remitirse al texto. Todos los registros individuales se encuentran disponibles en archivo de historia clínica de los pacientes. Para más detalles, favor remitirse al texto (Cáceres et al, Memoria de Tesis Doctoral, 2016).

### g) Protocolo de estudio

Las variables de resultados fueron evaluadas durante las 72 horas previas y posteriores a recibir la intervención. Esta valoración incluyó de manera secuencial las siguientes pruebas: Espirometría forzada (pre y pos broncodilatador), pletismografía, medición de la transferencia de CO<sub>2</sub>, test de marcha de 6 minutos, prueba de esfuerzo cardiopulmonar y fuerza de músculos periféricos. Se incluyeron otros datos como edad, género, características antropométricas, índice tabáquico, índice de Charlson, comorbilidades y grado de severidad del EPOC.

### h) Análisis estadístico

Para el análisis estadístico, las diferentes variables numéricas se expresaron descriptivamente como media y desviación típica de ésta ( $X \pm SD$ ), mientras que las variables categóricas se expresaron en valor absoluto y porcentajes. Se realizó un análisis bivariado con la pretensión de determinar diferencias intergrupo por medio, bien de t Test o Chi cuadrado o U de Mann Whitney según correspondiera con el tipo de distribución de las variables. Acto seguido, por medio de tablas de contingencia y categorización de las variables dependientes, se definieron aquellos pacientes considerados como *respondedores* (con mejoría) a las pruebas aplicadas discriminando los grupos de estudio.

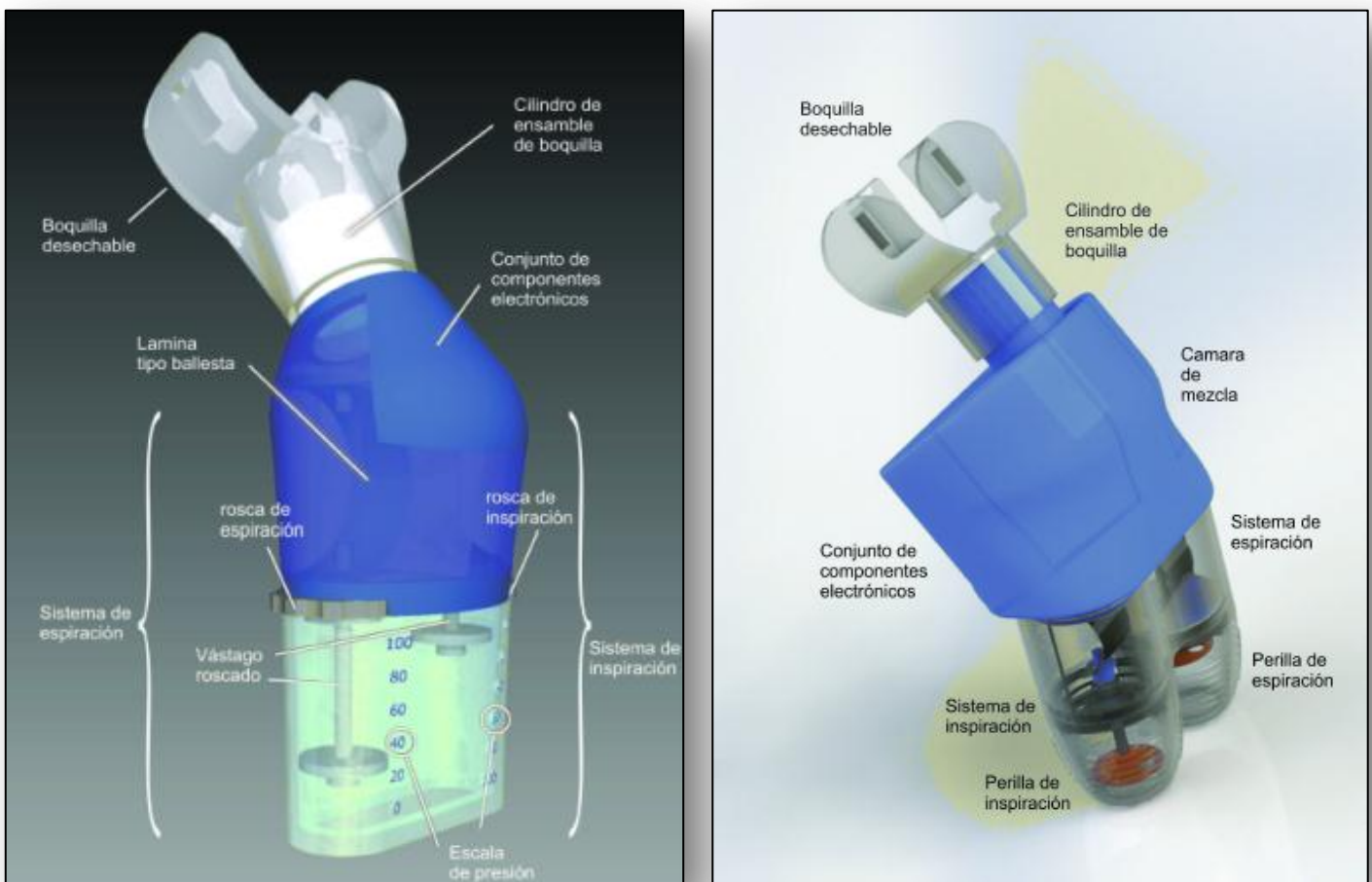
Dando continuidad al proceso, se buscaron correlaciones entre las variables clínicas, funcionales y de calidad de vida mediante análisis bivariado (correlación ordenada de Spearman) y multivariado (regresión logística). Para la valoración del cambio inducido por el entrenamiento en las variables funcionales y morfométricas se empleó el análisis de los porcentajes de cambio  $[(\text{valor post} - \text{valor pre} / \text{valor pre}) \times 100]$ . Por su parte, para la comparación de las variables cuantitativas en las dos situaciones (previa y posterior al entrenamiento) y en un mismo grupo, se empleó el test de la t de Student para datos apareados y análisis multinivel ajustado por paciente y analizado por grupo de intervención. Las variables en esta fase del análisis incluyeron tanto las obtenidas inicialmente tras el entrenamiento así como también el porcentaje de cambio entre ambas situaciones. Para concluir esta descripción, vale decir que el nivel de riesgo alfa aceptado para todos los contrastes de hipótesis sería de 0.05.

# RESULTADOS

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Resultados Estudio 1: diseño, prototipado no-funcional y funcional, y evaluación de una nueva válvula de entrenamiento muscular respiratorio

La fase inicial de diseño fue desarrollada por un Diseñador Industrial quienes, de acuerdo a los requerimientos del grupo investigador, resaltaron los aspectos de mayor impacto de la nueva válvula dual para su uso y aceptación. Basándose en la información recolectada y haciendo uso del *software Solidworks®*, se realizó el primer diseño conceptual de la nueva válvula dual. Posteriormente y luego de conocer y verificar este primer diseño, se solicitó realizar algunas modificaciones en la apariencia con el fin de hacerla más moderna y reducir ligeramente su tamaño de forma global. En consecuencia se obtuvo una segunda versión del diseño conceptual con los cambios sugeridos, tal como se observa en la Figura 3.



**Figura 4.** Diseño conceptual original de la nueva válvula bidireccional (dual) para el entrenamiento de músculos respiratorios en humanos, denominada Válvula Excelsior. Las diferentes partes se indican en la figura. Todos los registros de desarrollo conceptual del dispositivo se encuentran disponibles en archivo de Bioingeniería de la Fundación Cardiovascular de Colombia. Para más detalles, favor remitirse al texto (Cáceres et al, Memoria de Tesis Doctoral, 2016).

Después de seleccionar y aprobar la mejor alternativa de diseño, se procedió a la construcción del prototipo de la válvula (solo apariencia, no funcionalidad). Cada una de las partes físicas del prototipo se obtuvo utilizando el mismo software que fue empleado para el diseño físico el cual puede realizar una impresión 3D. Se cumplieron con los lineamientos dados en las normas internacionales para diseño de dispositivos y equipos médicos AAMI-HE48, donde se encuentran, entre otros, las recomendaciones para tipo de letra, color, tamaño y ubicación de las medidas del flujo de espiración e inspiración las cuales siguieron los estándares ANSI/AAMI/ISO 15223. Esta primera versión aquí mencionada se observa claramente en la Figura 4 e incluyó los siguientes componentes generales:

- **Válvula dual:** Se obtuvo un sistema mecánico que controla el flujo bidireccional de la inspiración y la espiración. Esta sección consta de dos cuerpos cilíndricos independientes los cuales están unidos paralelamente y que contienen un sistema mecánico tipo ballesta que regula la entrada y salida de los flujos de aire hacia y desde los pulmones. La regulación de la resistencia para los flujos de aire se configura con la rotación de dos perillas en el extremo inferior, las cuales poseen anillos en relieve que muestran el nivel deseado cuando los indicadores internos de color verde y amarillo están alineados con ellos.
- **Cámara de mezcla de flujos:** Se obtuvo una cámara en donde los flujos de inspiración y espiración convergen. En este punto los componentes electrónicos censan las presiones positivas y negativas de la respiración, dicha cámara comprende el cuerpo medio del dispositivo.
- **Carcasa de los componentes electrónicos:** Se logró obtener un espacio en la parte posterior del dispositivo, donde se dispondrían los componentes electrónicos que permitirían realizar tanto el censo como el conteo de las repeticiones de inspiración y espiración efectivas realizadas por el usuario. Estos componentes están contenidos en una carcasa plástica que protege de los agentes externos y se integra de manera fácil al cuerpo principal del dispositivo. Ahora bien, estos componentes son fácilmente removibles; se hace deslizando hacia arriba en el sentido del eje sagital. Lo anterior, para efectos de limpieza del dispositivo.



**Figura 5.** Primer prototipo de la Válvula Excelsior con sus 3 componentes principales. **A.** Válvula dual. **B.** Cámara de mezcla. **C.** Carcasa de componentes electrónicos. (Cáceres et al, Memoria de Tesis Doctoral, 2016).

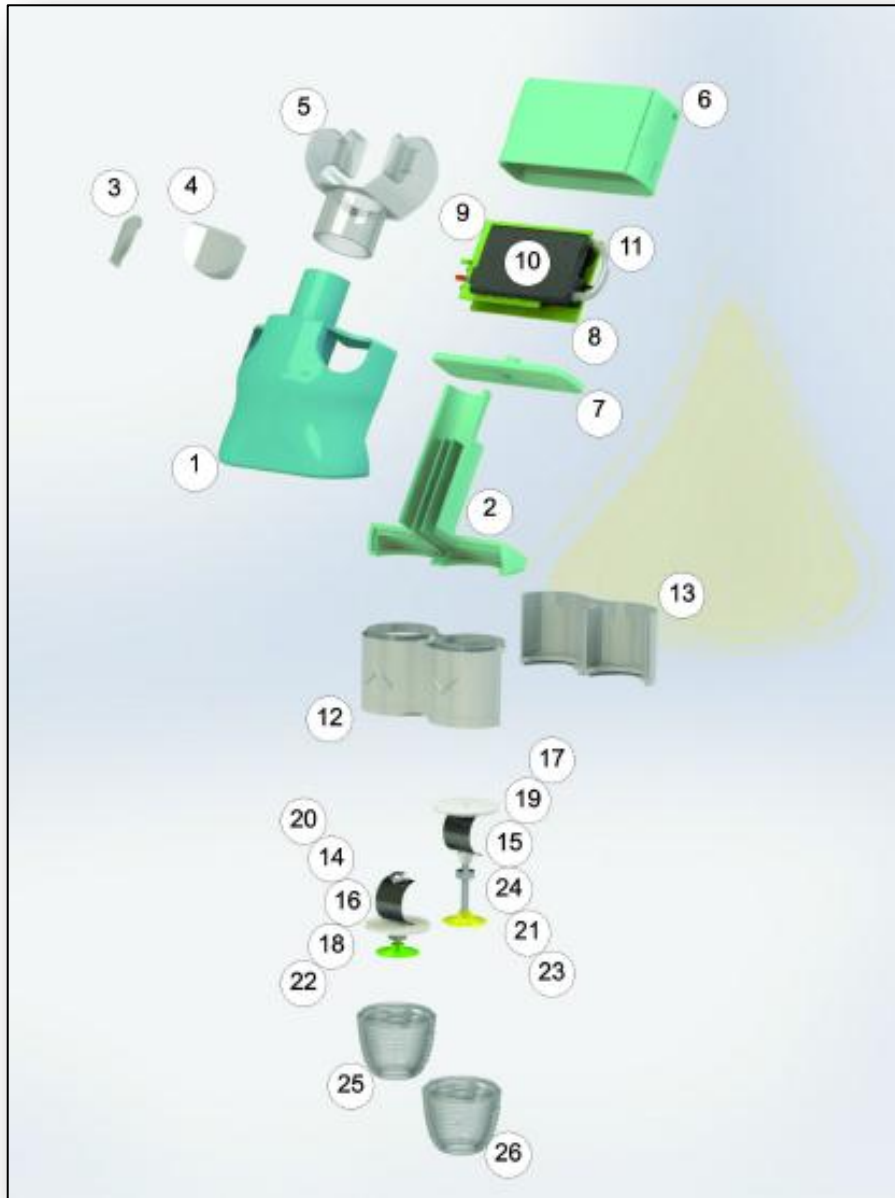
Finalmente y luego de evaluar el primer prototipo impreso, se aprobó la impresión de una versión definitiva de la válvula, la cual se integraría en una fase final con los componentes electrónicos del Software diseñados en el Estudio 2 de la presente Memoria de Tesis Doctoral. Esta versión final incluyó las siguientes características:

- Utiliza el principio mecánico de ballesta para regular el flujo de aire que pasa a través de las válvulas de inspiración y espiración
- Reduce al máximo el volumen del dispositivo, al menos hasta 250 cm<sup>2</sup>, sin afectar el funcionamiento mecánico de las válvulas ni los componentes electrónicos
- Es atractivo formalmente, con una silueta aerodinámica, que evoca un elemento medico tecnológico y evoca en el diseño formal el concepto de aviación, aire y fluidez.
- Todos sus bordes y vértices son redondeados con un radio mínimo de 0.5 mm, con el fin de no dañar a usuarios o elementos del entorno
- La boquilla es desmontable, intercambiable y desechable y la limpieza de todos sus componentes internos y externos es fácil. El conjunto de componentes electrónicos puede ser separado del dispositivo para que no sufra daños durante el procedimiento de limpieza.

- Los componentes electrónicos con leds indicadores de diferentes colores están ubicados estratégicamente de modo que el usuario puede ver la luz que estos emiten durante el funcionamiento del dispositivo e indican la funcionalidad del dispositivo. Además, tiene un pulsador para un fácil encendido y apagado y su tiempo de obturación es tan sólo de 2 segundos.
- El usuario puede utilizarlo sentado o de pie y además tiene una zona de agarre ambidiestra y antideslizante. Finalmente, el mecanismo de ajuste de regulación proporcional de flujo de aire es tipo perilla.
- Su estructura soporta impactos equivalentes a su caída libre desde al menos a 1 metro de altura, manteniendo su funcionalidad.

A continuación, serán descritas cada una de las partes del diseño conceptual final de la Válvula Excelsior y sus funciones.





**Figura 6.** Diseño conceptual final de la nueva válvula bidireccional (dual) para el entrenamiento de músculos respiratorios en humanos, denominada Válvula Excelsior. Cada una de sus partes y componentes se encuentra descrita en el texto. Todos los registros de desarrollo conceptual del dispositivo se encuentran disponibles en archivo de Bioingeniería de la Fundación Cardiovascular de Colombia. Para más detalles, favor remitirse al texto (Cáceres et al, Memoria de Tesis Doctoral, 2016).

**a) Cámara de mezcla.**

- 1 Cámara de mezcla *TOP*: La carcasa superior de la cámara de mezcla contempla la cámara de mezcla de fluidos de inspiración y espiración, acople con el sistema de

inspiración y espiración, acople con los indicadores led de inspiración y espiración y, por último, acople con la boquilla desechable.

- 2 Cámara de mezcla *BOTTOM*: La carcasa superior de la cámara de mezcla se conforma por la cámara de mezcla de fluidos de inspiración y espiración, acople con el sistema de inspiración y espiración, acople con la boquilla desechable y un acople con los componentes electrónicos.
- 3 Indicador *LED* de inspiración: Pieza semitransparente sobre la cual se proyecta la luz verde del led indicador de inspiración.
- 4 Indicador *LED* de Espiración: Pieza semitransparente sobre la cual se proyecta la luz verde del led indicador de espiración.
- 5 Boquilla desechable: Boquilla comercial desechable.

#### **b) Componentes electrónicos.**

- 6 Carcasa componentes electrónicos *BODY*: Cuerpo de la carcasa que contiene los componentes electrónicos.
- 7 Carcasa componentes electrónicos *COVER*: Tapa de la carcasa que contiene los componentes electrónicos, contempla acople rápido con la cámara de mezcla *BOTTOM*.
- 8 Tarjeta principal que contempla todos los módulos hardware que fueron diseñados y posteriormente construidos.
- 9 Tarjeta de potencia *On/Off*: Componente electrónico que contempla el sistema de potencia.
- 10 Batería de litio: Componente electrónico comercial
- 11 Manguera de sensor: Permite la conectividad del sensor de presión con la cámara de mezcla válvula dual.

#### **c) Carcasa componentes de diseño industrial o válvulas**

- 12 Cámaras independientes *TOP*: Carcasa superior que contiene el mecanismo de válvula dual.
- 13 Cámaras independientes *BOTTOM*: Tapa de la carcasa que contiene el mecanismo de válvula dual.
- 14 Platina ballesta de inspiración: Ejerce presión al sistema de control para el flujo de inspiración.

- 15 Platina ballesta de espiración: Ejerce presión al sistema de control para el flujo de espiración.
- 16 Empaque de inspiración: Asegura el sello hermético del sistema de inspiración.
- 17 Empaque de espiración: Asegura el sello hermético del sistema de espiración.
- 18 Válvula de inspiración: Bloquea o permite el flujo de inspiración.
- 19 Válvula de espiración: Bloquea o permite el flujo de espiración.
- 20 Vástago roscado de inspiración: Según su posición ejerce más o menos fuerza de compresión a la platina ballesta de inspiración.
- 21 Vástago roscado de espiración: Según su posición ejerce más o menos fuerza de compresión a la platina ballesta de inspiración.
- 22 Indicador de presión de inspiración: Según su posición indica el nivel de resistencia del flujo de inspiración.
- 23 Indicador de presión de espiración: Según su posición indica el nivel de resistencia del flujo de espiración.
- 24 Acople vástago platina espiración: Permite el acople seguro del vástago roscado con la con la platina de espiración.
- 25 Perilla de inspiración: Por medio de rotación, ajusta el nivel de resistencia de flujo de inspiración.
- 26 Perilla de espiración: Por medio de rotación ajusta el nivel de resistencia de flujo de inspiración.

## **4.2 Resultados Estudio 2: Diseño e implementación de un nuevo software de registro y control del entrenamiento respiratorio realizado con una válvula dual.**

El diseño del Software incluyó tres fases, estas fueron, diseño de Hardware, diseño de software y diseño de software de usuario, descritos a continuación.

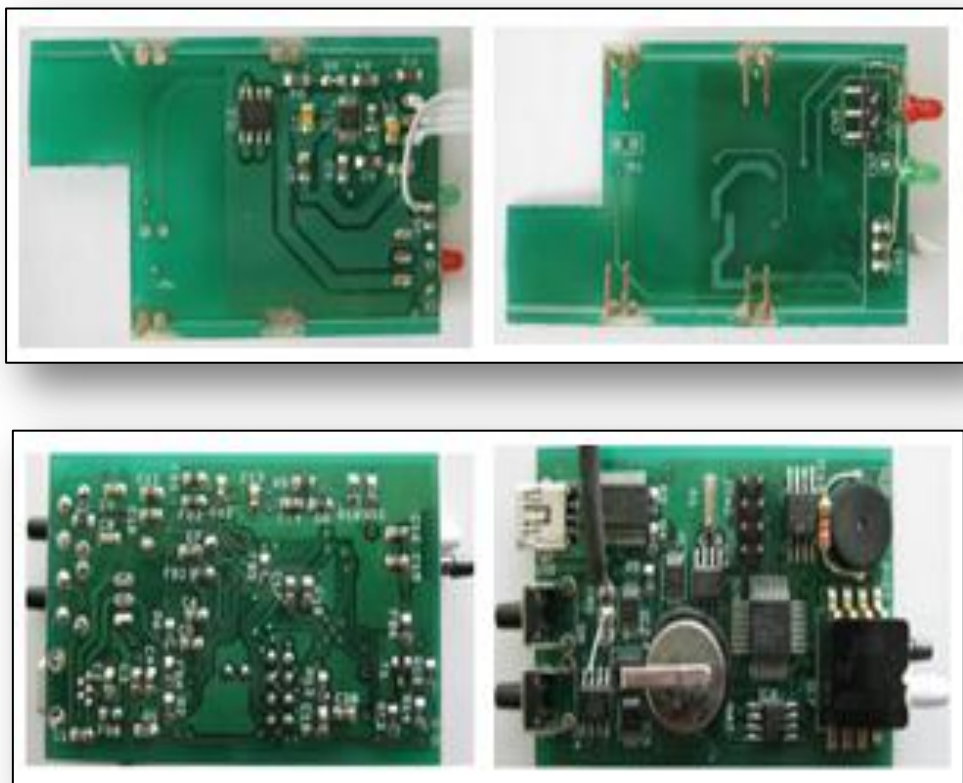
### **a) Diseño del *hardware*.**

Un ingeniero sistemas, haciendo uso del software *Altium Designer*<sup>®</sup>, planteó circuitos orientados a cumplir los requerimientos del grupo investigador. Este software permitió el diseño y simulación de las tarjetas electrónicas (PCB) y el modelado 3D de las placas electrónicas requeridas. Con los circuitos simulados y corregidos, se realizó el ensamble de las tarjetas. El proceso de verificación de estos circuitos se obtuvo por medio de

instrumentos medidores como lo son multímetros, osciloscopios y analizadores de señal digital; lo anterior, para comprobar magnitudes y señales específicas.

En la etapa preliminar de construcción del prototipo, se diseñó la electrónica necesaria para integrar en una sola board o tarjeta electrónica los módulos independientes de energía, censado de presiones, visualización, incentivo lumínico/sonoro (cuando llega a la presión de apertura de la válvula suena e ilumina, indicando que el paciente lo hizo de forma correcta) y periféricos (teclado y USB), teniendo en cuenta que pudiera acoplarse en forma y tamaño a la carcasa se componentes electrónicos del primer prototipo de la Válvula Excelsior.

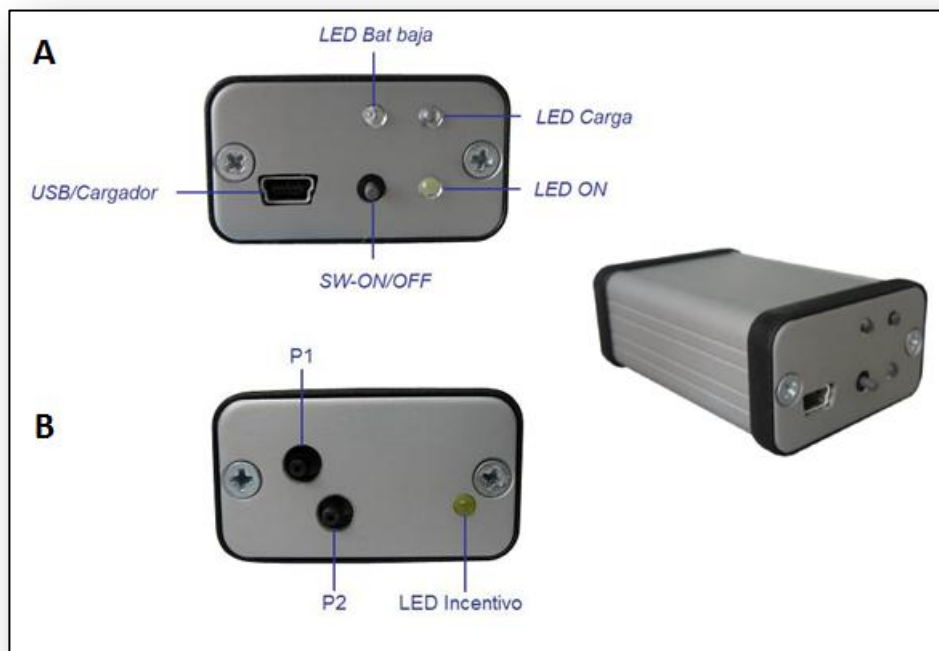
**b) Diseño del *firmware*.**



**Figura 7.** Fotografía de las tarjetas electrónicas diseñadas para el registro digital de presiones respiratorias a partir de un transductor aneroide incorporado en la Válvula Excelsior. Todos los registros de desarrollo de las tarjetas se encuentran disponibles en archivo de Bioingeniería de la Fundación Cardiovascular de Colombia. Para más detalles, favor remitirse al texto (Cáceres et al, Memoria de Tesis Doctoral, 2016).

Un ingeniero mecatrónico diseñó los algoritmos por medio de diagramas de flujo el cual, al implementarse por medio de código en el procesador, cumplió con las funciones de medición de presiones (positivas y negativas), sistema de incentivo de respiración realizada con éxito, conectividad USB para almacenamiento y descarga de la información guardada. Este algoritmo se implementó en el procesador y fue verificado y reajustado haciendo uso del *hardware* ya construido. Para tal fin se usó una tarjeta de desarrollo llamada *Beagle Bone*, la cual está basada en un procesador, al cual se le carga el *kernel* de Linux, sistema operativo libre de licencias que administra todas las tareas contempladas en el algoritmo.

Posterior al diseño y fabricación del *hardware* y *firmware*, estos dos componentes se integraron en un dispositivo. Éste, se observa en la Figura 8.



**Figura 8.** Aspecto general de la versión final del dispositivo que integra el *hardware* y el *firmware*. **A. Panel frontal:** Aquí se encuentra el interruptor de encendido y apagado (*SW-ON/OFF*), el conector USB (*USB/Cargador*), el *LED* de encendido (*LED ON*), el *LED* indicador de carga (*LED Carga*) y el *LED* del nivel de batería baja (*LED* Batería baja). **B Panel posterior:** En él se encuentran el incentivo visual (*LED* Incentivo) y los puertos de presión P1 y P2. (Cáceres et al, Memoria de Tesis Doctoral, 2016).

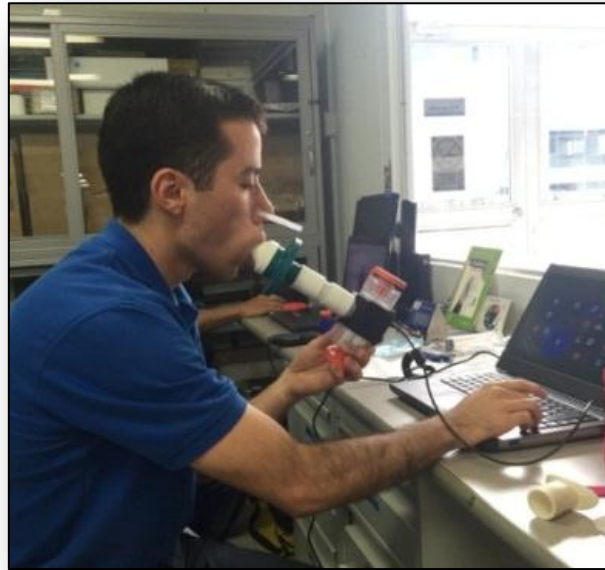
### c) Diseño del software de usuario

Se desarrolló un *software* en la plataforma *LabView*<sup>®</sup> con dos modos de funcionamiento:

- **Con conexión al ordenador.** La comunicación entre el equipo y el ordenador se realiza mediante un puerto USB configurado como puerto serial virtual. De este modo, se puede configurar cada uno de los parámetros del Software como lo son los niveles de presión, la configuración de la fecha y hora, la configuración de los datos de paciente y además descargar los datos de los entrenamientos previos guardados en el modo sin conexión como un documento de texto o como una hoja de datos de Excel. Dichos datos pueden ser también graficados si se desea. Por último, en este modo es posible realizar entrenamiento en tiempo real y visualizar la presión en el ordenador; ello con el fin de lograr una adecuada realización de las maniobras por parte del paciente.
- **Sin conexión al ordenador.** En este modo el paciente o el usuario ensambla el equipo a la válvula y realiza los ejercicios de tal manera que las inspiraciones y espiraciones, en las cuales se alcanzan las presiones programadas, se guardan en la memoria del Software y pueden ser verificados posteriormente.



**Figura 9.** Apariencia general de la ventana de inicio del *software* de usuario en su modo de funcionamiento conectado al ordenador. Todos los registros de desarrollo del *software* se encuentran disponibles en archivo de Bioingeniería de la Fundación Cardiovascular de Colombia. Para más detalles, favor remitirse al texto (Cáceres et al, Memoria de Tesis Doctoral, 2016).



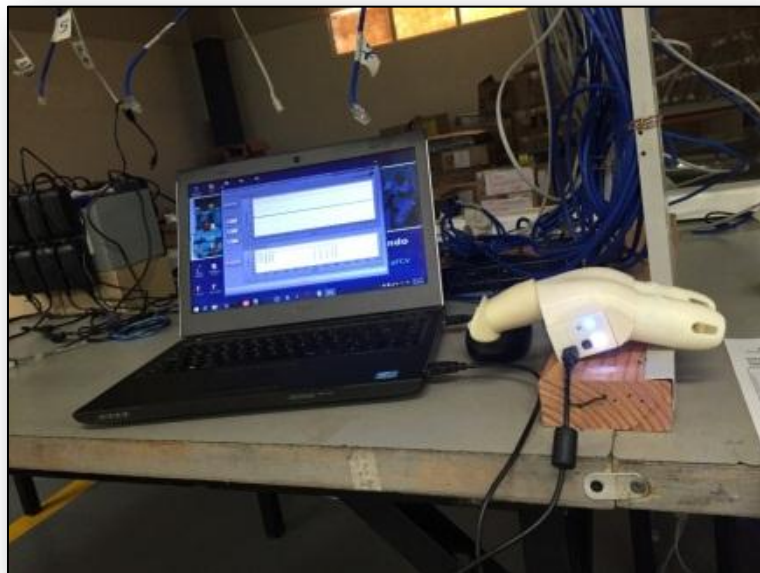
**Figura 10. Realización de pruebas del funcionamiento de los tres componentes: *hardware*, *firmware* y *software*, por parte del equipo de Bioingeniería. Todos los registros de evaluación del *software* se encuentran disponibles en archivo de Bioingeniería de la Fundación (Cáceres et al, Memoria de Tesis Doctoral, 2016).**

### **Versión Final de la Válvula Excelsior (válvula y *software*).**

Como resultado final, se realizó la producción de la Válvula Excelsior integrando en ella el Software final. Para este fin el equipo de diseño y desarrollo realizó un esquema de corto de entrenamiento inspiratorio y espiratorio con la nueva válvula, verificando siempre las presiones alcanzadas tanto en el *software* como en la válvula. El grupo de Validación y Metrología de la Fundación Cardiovascular, certificado bajo la norma Colombiana ISO 17025, y quienes no estuvieron implicados en el diseño de ninguno de los estudios, fue el encargado de realizar la validación final del dispositivo, diseñando una prueba con ventiladores mecánicos que activaban la Válvula Excelsior para que el *software* midiera y registrara las presiones, las cuales fueron calibradas con patrones específicos de trazabilidad.



**Figura 11.** Realización de pruebas de funcionamiento de la versión final de la Válvula Excelsior (válvula y *software* de registro) conectado al ordenador por parte del equipo de Bioingeniería. Todos los registros de evaluación del prototipo final se encuentran disponibles en archivo de Bioingeniería de la Fundación (Cáceres et al, Memoria de Tesis Doctoral, 2016).



**Figura 12.** Fotografía de la primera válvula bidireccional (dual) para el entrenamiento de músculos respiratorios en humanos, denominada Válvula Excelsior. Todos los registros de desarrollo final del dispositivo se encuentran disponibles en el archivo de Bioingeniería de la Fundación Cardiovascular de Colombia. Para más detalles, favor remitirse al texto (Cáceres et al, Memoria de Tesis Doctoral, 2016).



### **4.3 Resultados Estudio 3: Nuevo esquema de entrenamiento muscular de alta intensidad ultra corto**

Los resultados del tercer estudio de esta Memoria de Tesis Doctoral se presentan en forma de tablas (1 a 5) y figuras (13 a 22), y están organizados de tal forma que muestran la información necesaria para abordar tres interrogantes principales con referencia al entrenamiento muscular en pacientes con EPOC. El primer interrogante es definir si el entrenamiento general de alta intensidad tiene impacto funcional beneficioso; el segundo es definir si el entrenamiento doble (representado por la administración simultánea del entrenamiento general con inspiratorio de alta intensidad) aporta mejorías funcionales adicionales; y por último, el tercero de los interrogantes, es definir si el entrenamiento triple (representado por entrenamiento general, inspiratorio y espiratorio de alta intensidad) aporta mejorías adicionales a los anteriores entrenamientos. Como un valor añadido, debemos resaltar que las figuras muestran valores individuales, lo cual permite identificar a cada paciente y grupo de estudio al cual fue asignado simultáneamente.

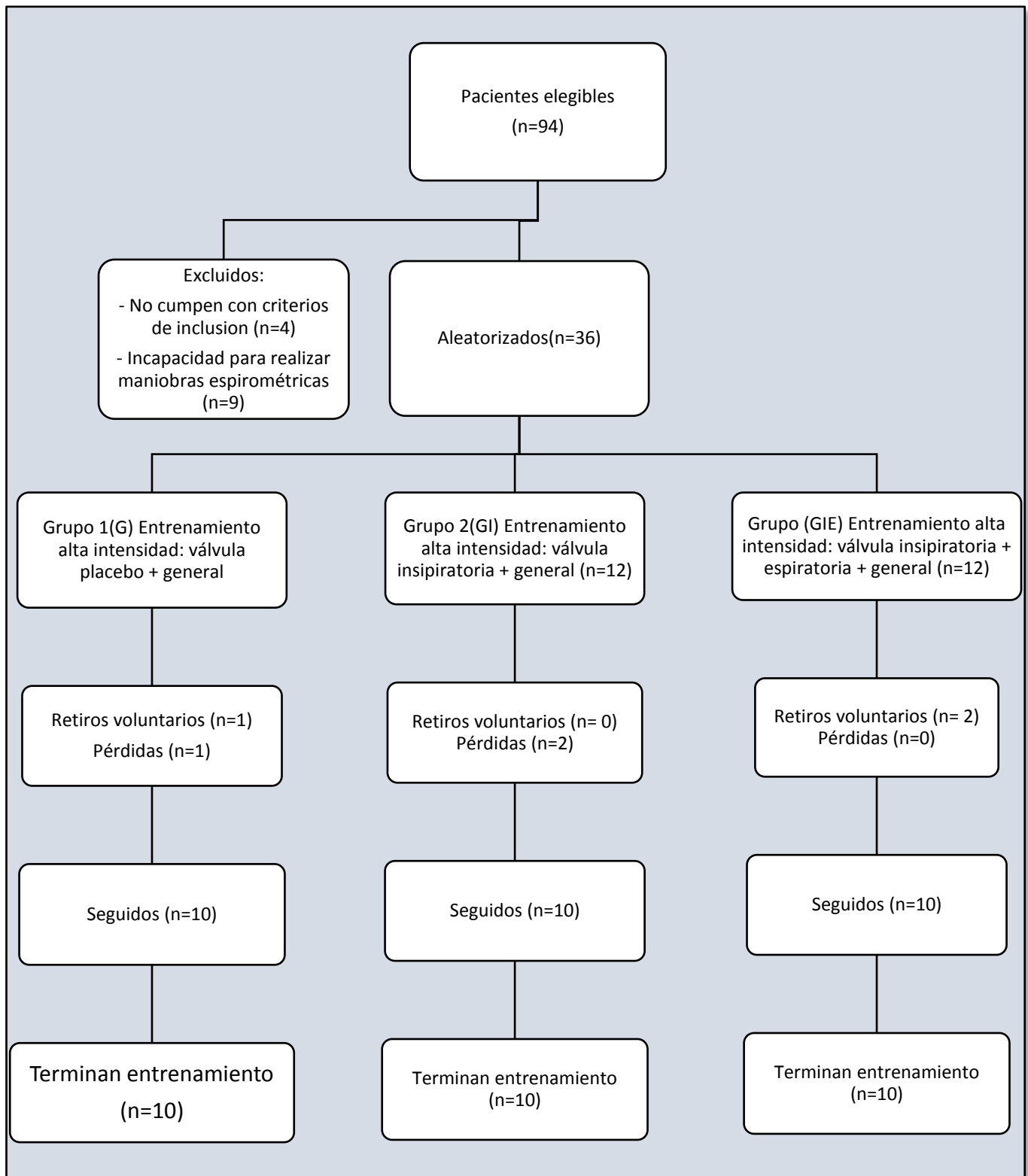
#### **Resultados del protocolo de identificación de pacientes elegibles y verificación de los criterios de inclusión**

Durante el período del estudio se identificaron como posibles elegibles un total de 94 pacientes con diagnóstico de EPOC, lo cual se supo determinar a partir de diversas fuentes de información de nuestra institución. En este sentido vale resaltar que la principal fuente fue el archivo de pruebas de funcionalismo respiratorio del Servicio de Neumología, pues aportaba como ventaja la confirmación espirométrica de la obstrucción del flujo aéreo y su gravedad. Por otro lado, la segunda fuente de información correspondió al registro de altas hospitalarias en las cuales constara el diagnóstico de EPOC como diagnóstico principal o secundario. Como debilidad, esta fuente podía identificar pacientes con diagnóstico de sospecha y sin pruebas funcionales disponibles; sin embargo, el criterio de elegibilidad potencial incluía la revisión pormenorizada de los datos de historia clínica, con tal de identificar aquellos pacientes con antecedentes de tabaquismo o exposición a humo de biomasa de duración (>20 años) suficientes como para representar una exposición de riesgo. La tercera fuente de reclutamiento de pacientes elegibles, por su parte, estuvo basada en TIC's. Específicamente, se utilizó la página web oficial de la institución para difundir por medio de la red social: *Facebook*<sup>®</sup> el mensaje de apertura del estudio y los criterios generales de inclusión.

Una vez que un individuo fue identificado como elegible, se procedía, en todos los casos (sin excepción), a la verificación y ampliación de la información mediante una historia clínica estructurada, verificación de ausencia de criterios de exclusión, y realización de las pruebas de funcionalismo respiratorio (iniciando con espirometría) para confirmar diagnóstico de EPOC ( $FEV_1 < 80$ ).

En relación a lo dicho, es destacable el hecho de que previo a éste o cualquier procedimiento, todos los pacientes recibieron información verbal amplia del estudio, sus objetivos, sus potenciales molestias e inconvenientes de participar en él, y leyeron el consentimiento informado el cual se les suministró por escrito. Si el paciente otorgaba el consentimiento para participar en el estudio debía firmar el mismo en presencia de un familiar o acompañante como testigo y, acto seguido y habiendo cumplido la normatividad, se procedía a programar la realización de todas las exploraciones organizadas de forma sistemática. La organización de las evaluaciones tuvo en cuenta su complejidad, tiempo requerido y la disponibilidad de tiempo de cada paciente.

Una vez completadas las exploraciones, el paciente iniciaba el protocolo de entrenamiento dentro de las siguientes 72 horas aproximadamente. En un 87% de los casos, el inicio del protocolo fue un día lunes. En la Figura 12 se describe el flujograma de intervención según normas CONSORT.



**Figura 13. Diagrama de flujo del ensayo clínico según recomendaciones CONSORT.** Todos los registros de desarrollo del ensayo clínico se encuentran disponibles en archivo del Servicio de Neumología de la Fundación Cardiovascular de Colombia. Para más detalles, favor remitirse al texto (Cáceres et al, Memoria de Tesis Doctoral, 2016).

La asignación incluyente de 36 pacientes a tres grupos de estudio equitativos (12 pacientes en cada uno), se realizó tras identificar un total de  $n= 94$  pacientes elegibles. Cada paciente fue asignado a uno de los tres grupos de estudio mediante sobre cerrado. Es importante subrayar que no se incluyó ningún criterio demográfico, antropométrico ni funcional dentro de la asignación de los pacientes a las intervenciones de estudio.

Los pacientes fueron un total de 7 mujeres y 23 varones. Con una edad media de 72 años. Desde el punto de vista antropométrico se encontraban dentro de los valores de normalidad (IMC entre 18 y 37 Kg/m<sup>2</sup>). Las características antropométricas y sociodemográficas se describen en la Tabla 1. Se confirmó el diagnóstico de EPOC con espirometría pre y pos en todos los participantes. La Tabla 2 muestra la distribución en cada grupo de acuerdo a la severidad de la enfermedad, así como también revela los antecedentes patológicos y el Índice de Charlson.

En este sentido, las pruebas de funcionalismo respiratorio mostraron alteración obstructiva en todos ellos. Un total de 20% de los pacientes mostraba hiperinflación pulmonar (TLC >120%ref) y 87% mostraba atrapamiento aéreo (RV >120%). En ningún paciente se evidenció coexistencia de restricción pulmonar. La pulsioximetría basal fue en todos los casos >90%. El índice de Charlson tuvo un valor medio de 4.5. Para finalizar los aspectos descriptivos generales, es bueno mencionar que las variables de función muscular respiratoria y capacidad de ejercicio aparecen descritas en los siguientes apartados en los cuales se analizan los efectos del entrenamiento. No se encontraron diferencias basales significativas entre los diferentes grupos de intervención.

### **Análisis del impacto de los tres tipos de entrenamiento de alta intensidad**

Todos los pacientes incluidos en el análisis de los cambios inducidos por el entrenamiento, realizaron un esquema de alta intensidad y corta duración. La alta intensidad estuvo definida siempre por la máxima carga tolerada por el paciente para realizar el ejercicio inspiratorio, espiratorio y general. Las sesiones de entrenamiento fueron siempre administradas y supervisadas por un fisioterapeuta experto. Los principales resultados aparecen descritos en las tablas 3 a 5.

### **Impacto del entrenamiento en la fuerza muscular inspiratoria**

Las tablas 3, 4 y 5 muestran los valores medios de la fuerza muscular inspiratoria (PI<sub>max</sub>); y prueba de 10RM inspiratoria (PI<sub>10RM</sub>), tanto al inicio como al final del protocolo de entrenamiento muscular inspiratorio específico. Un 50% de los pacientes mostraba presiones respiratorias máximas por debajo de los valores de referencia (en términos de PI<sub>max</sub>). No se disponen de valores de normalidad para las pruebas de 10<sub>RM</sub> inspiratoria o espiratoria en individuos sanos ni tampoco se conoce su variación en pacientes con EPOC. Todos los pacientes entendieron y realizaron las series supervisadas diariamente y reportaron también haber cumplido las series autoadministradas en casa. Ningún paciente presentó complicaciones durante las pruebas.

En este orden de ideas, es preciso que el lector se remita a las figuras 14, 15, 16, 17, 18 y 19 las cuales corresponden a gráficos de dispersión de los valores individuales de la fuerza muscular respiratoria (PI<sub>max</sub> y PI<sub>10RM</sub>) de cada uno de los pacientes entrenados. El eje de la ordenada representa los valores basales (pre-entrenamiento), mientras que en la abscisa se representan los valores obtenidos a la finalización del entrenamiento respectivo en cada grupo. Los ejes están censurados en la misma escala, de forma que la diagonal representa la identidad. El grupo de pacientes que recibió exclusivamente entrenamiento general de alta intensidad no mostró cambios ( $p = 0.715$ ) en la fuerza del diafragma y demás músculos inspiratorios (representada por la %PI<sub>max</sub>), tal y como se deduce de la distribución de sus valores inicial y final sobre la línea de identidad.

En contraposición a lo expresado, es relevante que el grupo de pacientes que recibió entrenamiento doble (general e inspiratorio de alta intensidad) mostró cambios en la PI<sub>max</sub> tanto en valores absolutos como en valores de referencia ( $p < 0.001$ ) con un incremento medio del 28% (intervalo min-max de 115-55 a 163.2-69.9) y cambios en la PI<sub>10RM</sub> ( $p < 0.001$ ) (intervalo min-max de 58-5 a 146-40) y expresado en las figuras como valores post-entrenamiento a la derecha de la línea de identidad. En el mismo sentido, el grupo de pacientes que recibió entrenamiento triple (general, inspiratorio y espiratorio de alta intensidad) también mostró un aumento significativo ( $p < 0.001$ ) de la fuerza muscular inspiratoria, con un incremento medio del 29% (intervalo min-max de 115-55 a 163.2-69.9) y de la PI<sub>10RM</sub> ( $p < 0.001$ ) (intervalo min-max de 40-5 y 125-40). Ningún paciente mostró

deterioro de la P<sub>I</sub>max tras el entrenamiento, lo cual se expresa en las figuras como la ausencia de valores a la izquierda de la línea de identidad.

### Impacto del entrenamiento en la fuerza muscular espiratoria

En las tablas 3, 4 y 5 se muestran los valores medios de la fuerza muscular espiratoria (P<sub>E</sub>max); y prueba de 10RM espiratoria (P<sub>E</sub><sub>10RM</sub>) tanto al inicio como al final del protocolo de entrenamiento muscular respiratorio específico. Un 77 % de los pacientes mostraba presiones espiratorias máximas por debajo de los valores de referencia (En términos de P<sub>E</sub>max), los cuales, conceptualmente representan debilidad muscular. Las presiones de entrenamiento iniciales oscilaron entre 5 y 10 cmH<sub>2</sub>O. Ningún paciente presentó complicaciones. Todos los pacientes entendieron y realizaron las series supervisadas diariamente, y reportaron cumplir las series autoadministradas en casa.

En la línea de lo descrito anteriormente, las figuras 20, 21, 22, 23, 24 y 25 corresponden a gráficos de dispersión de los valores individuales de la fuerza muscular respiratoria (%P<sub>E</sub>max y P<sub>E</sub><sub>10RM</sub>) de cada uno de los pacientes entrenados. El grupo de pacientes que recibió exclusivamente entrenamiento general de alta intensidad no mostró cambios ( $p=0.187$ ) en la fuerza de músculos espiratorios (representada por la %P<sub>E</sub>max). Igualmente, el grupo de pacientes que recibió entrenamiento doble (general e inspiratorio de alta intensidad) no mostró cambios en la P<sub>E</sub>max (%Ref) ni en la P<sub>E</sub><sub>10RM</sub> ( $p=1$ ). El grupo de pacientes que recibió entrenamiento triple (general, inspiratorio y espiratorio de alta intensidad) por el contrario, mostró cambios significativos ( $p<0,001$ ) de la fuerza muscular espiratoria, tanto en los valores absolutos como en los valores de referencia; igualmente se observó un aumento de la P<sub>E</sub><sub>10RM</sub> ( $p<0.01$ ) (intervalo min-max de 5-5 y 35-5). Preciso es decir que ningún paciente mostró deterioro de la P<sub>E</sub>max tras el entrenamiento.



**Figura 26.** Fotografía de pacientes de los diferentes grupos de intervención realizando entrenamiento supervisado con la válvula *Orygen Dual*<sup>®</sup> en las instalaciones del Gimnasio de rehabilitación de la Fundación Cardiovascular de Colombia. Todos los registros individuales se encuentran disponibles en archivo de historia clínica de los pacientes. (Cáceres et al, Memoria de Tesis Doctoral, 2016).

### **Impacto del entrenamiento en términos de cambios en la capacidad de ejercicio en bicicleta ergométrica**

Las tablas 3, 4 y 5 muestra los valores medios de la capacidad de ejercicio medida en Watts y el consumo de oxígeno ( $VO_{2peak}$ , y  $VO_{2peak}$ , ml/kg/min) en cada uno de los grupos de intervención. Las figuras 27 y 28 corresponden a gráficos de dispersión de los valores individuales. El grupo de pacientes que recibió exclusivamente entrenamiento general de alta intensidad no mostró cambios en la capacidad de ejercicio en Watts ( $p < 0.066$ ) ni tampoco cambios en el consumo de oxígeno pico en valores de referencia  $VO_{2peak}$  ( $p = 0.610$ ) ni en los valores absolutos  $VO_{2peak}$ , ml/kg/min ( $p = 0.161$ ).

Sin embargo, el grupo de pacientes que recibió entrenamiento doble (general e inspiratorio de alta intensidad) mostró cambios significativos en la capacidad de ejercicio medida en Watts ( $p = 0.005$ ) dentro de los valores de referencia del consumo de oxígeno  $VO_{2peak}$  ( $p = 0.019$ ) pero no en los valores absolutos  $VO_{2peak}$ , ml/kg/min ( $p = 0.142$ ). En el mismo sentido, el grupo de pacientes que recibió entrenamiento triple (general, inspiratorio y espiratorio de alta intensidad) mostró un aumento significativo tanto en la capacidad de ejercicio en Watts ( $p < 0.001$ ) como en los valores absolutos de consumo de oxígeno  $VO_2$ , ml/kg/min ( $p < 0.003$ ) pero no en los valores de referencia del consumo de oxígeno pico  $VO_{2peak}$  ( $p = 0.066$ ). Ningún paciente mostró deterioro en las variables medidas de la prueba de esfuerzo.

Por otro lado, las figuras 29, 30 y 31 muestran variables diferentes las cuales fueron tomadas durante la prueba de esfuerzo; son éstas la ventilación voluntaria máxima (VVM) y la frecuencia cardíaca, en donde se observan valores pre y pos entrenamiento sobre la línea de identidad lo cual sugiere que no ocurrieron cambios en estas variables, especialmente en las relacionadas con la frecuencia cardíaca. Lo anterior se expresa de manera evidente tal como se observa en las tablas 3, 4 y 5 con valores no significativos en los tres grupos para la Frecuencia Cardíaca en reposo, la Frecuencia Cardíaca Final y la Recuperación de la Frecuencia Cardíaca (HRR: *Heart Rate Recovery*); resultados obtenidos gracias y durante la prueba de esfuerzo cardiopulmonar.



**Figura 32.** Fotografía de pacientes de los diferentes grupos de intervención realizando entrenamiento de alta intensidad en cicloergometro en las instalaciones del Gimnasio de rehabilitación de la Fundación Cardiovascular de Colombia. Todos los registros individuales se encuentran disponibles en archivo de historia clínica de los pacientes. (Cáceres et al, Memoria de Tesis Doctoral, 2016).

### **Impacto del entrenamiento en el cuestionario de calidad de vida Short Form 36**

La tabla 7 describe las subescalas de calidad de vida evaluadas a través del SF-36 v2. En general se observó una disminución de la calidad de vida de los pacientes antes de iniciar el entrenamiento, evidenciada en valores inferiores al punto de corte de 50, tanto en el componente físico como en el mental. Los valores más bajos se encontraron en los pacientes con mayor severidad de la EPOC. Las subescalas más afectadas fueron la función física, el rol físico, el dolor corporal, la salud general y la vitalidad; guardando, todos estos ítems, una relación con el grado de severidad de la enfermedad. Posterior al entrenamiento, el grupo de pacientes que recibió exclusivamente entrenamiento general de alta intensidad encontró una mejoría significativa en 3 subescalas del SF-36 v2 (vitalidad:  $p= 0.004$ , salud general:  $p < 0.001$ , salud mental:  $p= 0.010$ ). El grupo de pacientes que recibió entrenamiento doble (general e inspiratorio de alta intensidad), presentó mejoría en 5 de las 8 subescalas (función física:  $p= 0.009$ , rol físico:  $p=0.002$ , dolor corporal:  $p= 0.018$ , vitalidad:  $p= 0.005$  y función social:  $p= 0.040$ ). Finalmente, el grupo de pacientes que recibió entrenamiento triple (general, inspiratorio y espiratorio de alta intensidad) presentó mejoría en 5 subescalas (función física:  $p= 0.002$ , vitalidad:  $p= 0.02$ , salud general:  $p= 0.001$ , función social:  $p= 0.009$ , salud mental  $p= 0.002$ ).



Tras la finalización del entrenamiento, menos del 10% de los participantes presentó puntajes inferiores a los iniciales en la mayoría de subescalas, a excepción de vitalidad en donde tan solo un 1% presentó dicho comportamiento. A su vez, en la mayoría de escalas, se observó cómo el 50% de los participantes mostró cambios en el rango de 3 a 35 unidades en el puntaje de las diferentes dimensiones de la SF-36, a excepción de la subescala rol emocional, en la cual, el 25% de los participantes presentó cambios entre 17 y 42 unidades, siendo a su vez este último el mayor valor reportado. Estos cambios aquí descritos, se pueden observar en las figuras número 36 y 37.

### **Impacto del entrenamiento en la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos**

Las tablas 3, 4 y 5 muestran los valores medios de la capacidad de ejercicio de los pacientes, en términos de distancia en metros recorridos durante el test de marcha de 6 minutos (6MWT, distancia (m) y 6MWT %ref) tanto al inicio como al final del protocolo de entrenamiento muscular inspiratorio específico. Se observó una distancia promedio de  $406 \pm 72,3$  metros pre-entrenamiento. Se tomó como valor de referencia de cambio en el test de marcha un aumento mayor o igual a 30 metros en la distancia recorrida en esta prueba pos-entrenamiento gracias a lo cual pudo observarse un aumento en el test de marcha en el 43% del total de pacientes.

En ese mismo sentido, la figura 33 corresponde y expresa los valores individuales de la distancia caminada (en términos de metros) tanto al inicio como al completar el entrenamiento. El grupo de pacientes que recibió exclusivamente entrenamiento general de alta intensidad mostro un cambio significativo en el test de marcha tanto en los valores de referencia ( $p < 0.001$ ) como en la distancia recorrida en metros ( $p < 0.001$ ) aumentando de  $421 \pm 55$  a  $460 \pm 47$  m. Lo anterior se desarrolló por igual en el grupo de pacientes que recibió entrenamiento doble (general e inspiratorio de alta intensidad) tanto en los valores de referencia ( $p < 0.001$ ) como en la distancia recorrida en metros ( $p = 0.001$ ) pasando de  $448 \pm 44$  a  $471.2 \pm 47$  m.

Por último, pero no menos importante, la información obtenida desde el grupo de pacientes que recibió entrenamiento triple (general, inspiratorio y espiratorio de alta intensidad), mostró un aumento significativo en los valores de referencia ( $p = 0.001$ ) y en la

distancia recorrida en metros ( $p = 0.013$ ) aumentando de  $421 \pm 42$  a  $488 \pm 39$  m. Ningún paciente mostró deterioro de distancia en metros recorridos durante el test.

### **Impacto del entrenamiento en términos de cambios en la fuerza de músculos periféricos de miembros superiores**

Se observaron cambios en la fuerza de la mano dominante medida en Kg en los grupos que recibieron entrenamiento inspiratorio y/o espiratorio ( $p < 0.001$ ). Estos resultados se aprecian en las figuras 34 y 35 en las cuales se observa una distribución de los valores iniciales y finales sobre la línea de identidad. El Grupo 1 no mostró cambios con respecto a los valores de fuerza.

### **Impacto del entrenamiento sobre las pruebas convencionales de funcionalismo respiratorio**

Las variables más relevantes analizadas de la espirometría pre- y post-broncodilatador fueron: volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ), la capacidad vital forzada (FVC) y la relación  $FEV_1/FVC$ , tanto en valores absolutos como valores de referencia. No se encontraron cambios significativos en estas variables, exceptuando los valores de referencia de la  $FEV_1$  en el grupo el cual recibió entrenamiento doble (general más válvula inspiratoria) ( $p = 0.047$ ).

Finalmente, la Tabla 6 resume los cambios funcionales observados tras el esquema de entrenamiento de alta intensidad, tanto en la población global como específicamente en los tres grupos de entrenamiento los cuales se categorizaron de forma binomial. Como se puede apreciar, la respuesta fisiológica en una o más de las variables funcionales que fueron consideradas como desenlaces primarios ante el entrenamiento, fue observada en el 87% de toda la población entrenada. Sin embargo, esta respuesta no fue homogénea en los tres grupos de entrenamiento.

Por grupos, el entrenamiento del Grupo 1 (G) indujo un cambio en la capacidad de ejercicio en el 60% de estos pacientes. El efecto sobre los músculos respiratorios fue observado en sólo de 10% (para  $PI_{max}$ ) y 20% (para  $PE_{max}$ ) lo cual representa que el entrenamiento general indujo transferencia al grupo muscular inspiratorio y espiratorio sólo en una baja proporción de los pacientes de este grupo. Sin embargo, el entrenamiento doble (GI) indujo entrenamiento en 100% de los pacientes. En la misma línea, el

entrenamiento triple (GIE) indujo cambios fisiológicos en el 100% de la población. Los cambios en estos dos grupos fueron tanto en ejercicio general, como función de músculos inspiratorios y espiratorios.

# DISCUSIÓN

## 5. DISCUSIÓN.

La presente Memoria de Tesis Doctoral documenta el esfuerzo de conseguir tres desarrollos innovadores con respecto al entrenamiento muscular en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, específicamente en aquellos portadores de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Las investigaciones desarrolladas pueden resumirse en tres innovaciones.

En primer lugar, se aportó el desarrollo de una nueva válvula de entrenamiento dual la cual permite el entrenamiento de músculos inspiratorios y espiratorios simultáneamente, similar a la previa desarrollada por nuestro grupo en Barcelona, pero con aspectos innovadores adicionales: la capacidad de grabar las sesiones de entrenamiento individuales diarias y globales, incentivar el movimiento (esfuerzo) respiratorio con dos señales sonoras (inspiratoria y espiratoria), y al mismo tiempo incorporar un indicador luminoso que se activa automáticamente al alcanzar la presión mínima (inspiratoria o espiratoria) que el clínico ha predeterminado.

El segundo elemento innovador de la presente Memoria, está constituido por el desarrollo original de un software de análisis que permite por una parte, preestablecer las condiciones del entrenamiento, y por otra parte, graficar los cambios de presión en boca que se inducen con las contracciones de músculos respiratorios.

El tercer ítem innovador a destacar es que la presente investigación ha permitido demostrar que el entrenamiento muscular, tanto respiratorio como general, es factible de ser administrado en menor tiempo y mayor intensidad a lo que convencionalmente se ha entregado/propiciado/facilitado/aportado a los estos pacientes.

Las modificaciones realizadas a la válvula anterior tienen relevancia clínica y no son sólo elementos cosméticos. De hecho, creemos firmemente que los presentes resultados pueden ser útiles para facilitar la oferta de la rehabilitación en nuestro medio para pacientes portadores de EPOC y, eventualmente, pueden aportar nuevas formas de abordaje también de otras patologías respiratorias con aspectos fisiopatológicos similares.

**Comentarios referentes al desarrollo de la nueva válvula dual de entrenamiento respiratorio Válvula Excelsior.**

Nuestra experiencia en el desarrollo de una válvula dual (*Orygen Dual*<sup>®</sup>, Barcelona, España) y su aplicación en esquemas de entrenamiento muscular respiratorio en pacientes con enfermedades respiratorias e inclusive otras extra pulmonares (cifosis, obesidad, falla cardíaca, accidentes vasculares cerebrales) o incluso en deportistas de alto rendimiento [101, 102, 103, 104, 105, 106] permitió identificar algunas oportunidades de mejora. Una de ellas fue la necesidad de documentar de forma objetiva las sesiones de entrenamiento tanto en términos de cantidad como también de calidad.

De hecho, para que se induzca el efecto de entrenamiento muscular debe haber una combinación adecuada entre el número de contracciones y la intensidad de las mismas. Hasta la fecha, estas sesiones de entrenamiento debían ser supervisadas por el terapeuta, o autoreportadas por los pacientes mediante el uso de diarios analógicos (escritos). Nuestra investigación ha permitido desarrollar un elemento electrónico miniaturizado, portátil e integrado en la válvula para la detección de las contracciones musculares respiratorias, cuantificación de su intensidad, y grabación de todas y cada una de ellas como registro documental (hora y fecha).

En consecuencia de lo planteado previamente, podemos resumir que la nueva válvula ha sido concebida con las intenciones de mejorar el confort del dispositivo, mejorar su aspecto externo, aumentar la precisión de sus sistemas para imposición de las cargas (manteniendo la independencia del circuito inspiratorio y espiratorio), incluir dos mecanismos de control en línea de la calidad del movimiento respiratorio incentivos luminoso y auditivo sincrónicos, e incorporar una grabación de las sesiones de entrenamiento.

La válvula desarrollada en el marco de esta Memoria de Tesis aporta aspectos innovadores sobre los dispositivos médicos existentes. Para justificar este concepto utilizamos diversos motores de búsqueda como *Pubmed*, *Cochrane*, *Scielo* y *Publindex*, con los términos *muscle training* y *device*, así como sus equivalentes en castellano. Se identificaron un total de n= 4 válvulas diseñadas para el entrenamiento respiratorio. Ninguno de estos dispositivos incorpora las características desarrolladas en la presente investigación.

Lo anterior se sustenta desde la óptica de que únicamente las válvulas originales nuestras (Válvula *Orygen* y válvula *Excelsior*) son de tipo dual, es decir que permiten entrenar los grupos inspiratorio y espiratorio. Dentro de estos 4 dispositivos comerciales para el

entrenamiento de músculos respiratorios se encuentran: *Powerlung*<sup>®</sup>, *Power Breathe*<sup>®</sup>, *The Breather*<sup>®</sup> y *Threshold IMT*<sup>®</sup> los cuales, todos ellos, fueron desarrollados inicialmente con el fin de realizar entrenamiento en deportistas de élite.

El dispositivo *Power lung*<sup>®</sup>, por ejemplo, fue diseñado inicialmente para deportistas de alto rendimiento y posteriormente recomendado por sus fabricantes para pacientes con patologías pulmonares como EPOC, asma y fibrosis quística. Los estudios realizados con este dispositivo en deportistas de élite, mostraron una mejoría en los valores del consumo de oxígeno ( $VO_{2max}$ ), pruebas de función pulmonar (específicamente espirométricas) (PEF, FVC y VEmax), aunque no se encuentra evidencia de cambios con respecto a las presiones inspiratorias y espiratorias máximas (PI<sub>max</sub> y PE<sub>max</sub>) siendo éste el indicador más adecuado de fuerza muscular respiratoria. Igualmente se desconoce su efecto en pacientes con patologías respiratorias [107].

Por otro lado el sistema *PowerBreathe*<sup>®</sup> que es definido como un dispositivo solo de entrenamiento inspiratorio diseñado para deportistas de élite con el fin de mejorar el consumo de oxígeno, han mostrado mejoras en los valores de PI<sub>max</sub>; en sus estudios realizados en pacientes sanos [108]; aunque, al igual que el *Power Lung*<sup>®</sup>, otro dispositivo que incluye entrenamiento espiratorio, no tiene claridad en torno a su papel en pacientes con alteraciones de salud [109].

En esta misma línea encontramos a *The Breather*<sup>®</sup> el cual describe como su objetivo central el entrenamiento de músculos respiratorios, tanto en la inspiración como en la espiración, para obtener una mayor fuerza y resistencia. Dirigido en general a pacientes con enfermedades crónicas, pacientes de la tercera edad y enfermedades neuromusculares, no son muy claros sus mecanismos de acción y carece de estudios acerca de su uso en personas sanas o enfermas [110].

A este respecto cabe hablar de otros dispositivos como el *Expand a lung*<sup>®</sup>, *Frolov breathing device*<sup>®</sup>, *Samozdraw*<sup>®</sup>, *Breathslim*<sup>®</sup> y el *DIY Breathing Device*<sup>®</sup>. Todos ellos, desarrollados con objetivos similares, dentro de los cuales mencionan en general la optimización del intercambio gaseoso en respuesta al ejercicio y hacen énfasis de su uso especialmente en pacientes con asma, alejándose del objetivo del entrenamiento respiratorio, el cual fue clave en el desarrollo de la Válvula Excelsior [111, 112].

En la búsqueda bibliográfica realizada, el *Threshold IMT*<sup>®</sup> es el dispositivo que cuenta con mayor evidencia científica sobre su eficacia y en comparación con los otros dispositivos, ha sido probado en pacientes con patologías respiratorias incluyendo la EPOC. Es así como ha demostrado mejoría en los valores de P<sub>I</sub>max y Test de marcha de 6 minutos entre otros, posterior a un esquema de entrenamiento de no menos de 6 semanas [113, 114, 115, 116]. Este dispositivo guarda ciertas similitudes con la Válvula Excelsior ya que ambas tienen un efecto entrenamiento en los músculos inspiratorios al generar una presión medida en cm de H<sub>2</sub>O. Las características adicionales de la Válvula Excelsior que sugerirían un mayor número de ventajas, tiene que ver con la capacidad de entrenar simultáneamente los músculos espiratorios, un rango mayor de presión graduable en cm de H<sub>2</sub>O e integrar un *software* de registro.

Un aspecto adicional a comentar tiene relación con que el dispositivo concebido en esta tesis continúa siendo un elemento portátil, lavable e inclusive autoclavable, esterilizable con óxido de etileno, y construida con materiales inertes certificados de grado médico. Esto permite que los pacientes realicen las sesiones de entrenamiento de forma autoadministrada y ambulatoria, sin excluir la posibilidad de que se realicen en pacientes hospitalizados en unidades convencionales o de cuidado avanzado y crítico. De hecho, nuestro grupo tiene en curso varios estudios que intencionalmente desean precisar el efecto beneficioso que puede tener el entrenamiento respiratorio con este nuevo dispositivo en pacientes que van a ser llevados a cirugía cardiovascular; y en pacientes, que por su condición mórbida única o pluri patológica, muestran deterioro grave de la función muscular durante su hospitalización (datos aún no publicados).

Es necesario resaltar el impacto social que puede tener la Válvula Excelsior en países como Colombia donde la organización del Sistema de Salud limita el acceso a los programas de rehabilitación en pacientes con patologías respiratorias. En un informe de 2011 del Ministerio de Protección Social de Colombia, se describen la dispersión geográfica y la falta de oferta articulada de los servicios de salud, propias de las zonas rurales del país, como una de las principales barreras. Adicionalmente, se describe que existen otras limitantes culturales y económicas las cuales hacen que exista una menor detección y atención de las enfermedades crónicas incluidas, naturalmente, las enfermedades respiratorias. En este sentido al ser la Válvula Excelsior un dispositivo autoadministrable ofrece una mayor



disponibilidad para la población en general. Otra ventaja de la válvula tiene que ver con su posible precio en el mercado. Los dispositivos anteriormente descritos oscilan entre los 30 y 150 dólares y se espera que la Válvula Excelsior alcance un valor muy inferior haciéndola accesible tanto al sector privado como al público [117].

El alcance que puede llegar a tener la Válvula Excelsior avalaría su inclusión y uso en los diferentes niveles de atención establecidos por el gobierno ya que está acorde con las políticas nacionales que fomentan la integralidad en la atención en salud al cumplir con la premisa de: “[...] hacer uso de métodos, tecnologías y prácticas científicamente fundamentadas y socialmente aceptadas que contribuyen a la equidad, solidaridad y costo efectividad de los servicios de salud” [118].

### **Comentarios referentes al diseño y generación del nuevo software de entrenamiento.**

Desde el punto de vista conceptual, las oportunidades de mejora en relación al uso de los dispositivos de entrenamiento muscular respiratorio autoadministrados o supervisados eran la ausencia de un registro objetivo de la cantidad de sesiones de entrenamiento. En este sentido, la ausencia de elementos de control de la carga externa (presión en boca) que el paciente ha desarrollado en las sesiones, y la imposibilidad de auditar el número de contracciones de cada grupo muscular en cada una de las sesiones de entrenamiento se presentaban como impases pero, afortunadamente, el desarrollo del software permitió solucionar todos estos aspectos; teniendo como ventaja adicional que el paciente (usuario) y el personal encargado de su entrenamiento (prescriptor) pueden acceder al software de forma rápida y fácil.

Sin lugar a dudas aquí entra en juego un aspecto fundamental de los aportes de la Válvula Excelsior y es que la información guardada por la válvula se descarga rápidamente de ésta sin que dicha información corra riesgo y se borre. El proceso es el siguiente: 1) los datos son graficados automáticamente sobre una matriz de dispersión bidimensional definida por las variables presión (ordenada)-tiempo (abscisa), 2) existe un registro imputado de hora y fecha exacta de cada uno de los movimientos inspiratorio y espiratorio que se ha realizado con el uso de la válvula, 3) este registro pueden observarse y analizarse modificando la escala de la abscisa, 4) el software calcula el número de movimientos respiratorios en cada sesión individual y secuencialmente los integra con las sesiones sucesivas y 5), el total de

datos que pueden ser almacenados en cada válvula se estima aproximadamente en 16.000 registros por paciente.

Con todas estas características previamente descritas, consideramos que la plataforma digital de registro, graficado, y análisis que hemos incorporado al desarrollo y uso de la nueva válvula es pertinente, adecuada y suficiente para los objetivos del entrenamiento muscular respiratorio supervisado en nuestros centros hospitalarios, y no sólo eso, sino que como se dijo líneas atrás, también puede ser autoadministrada y ambulatoria lo cual es un gran aporte desde la ciencia médica hacia los pacientes que padecen enfermedades respiratorias como la EPOC.

Un punto no resuelto, sin embargo, es el análisis del valor añadido que puede representar tanto el dispositivo electrónico de incentivación como el software de entrenamiento y análisis de las sesiones autoadministradas en comparación con los dispositivos convencionales en ausencia de estas innovaciones. Por un parte, el software añade la posibilidad de exponer visualmente al paciente los logros de las inspiraciones y espiraciones en términos gráficos en las sesiones de iniciación del esquema de entrenamiento y por otra parte, el hardware garantiza, mediante un dintel preestablecido por el personal encargado del entrenamiento para cada paciente, determinar el encendido, tanto del indicador luminoso como del indicador auditivo. Estas dos características añaden aspectos novedosos al dispositivo y, a priori, pueden incrementar la comprensión y adherencia del paciente y la eficacia del entrenamiento muscular respiratorio al aumentar el cumplimiento y la calidad del control y soporte del personal sanitario.

### **Comentarios respecto al nuevo esquema de entrenamiento abreviado de alta intensidad.**

El entrenamiento muscular esquelético y respiratorio, así como el condicionamiento aerobio, se consideran la piedra angular de los programas de rehabilitación pulmonar [82, 84, 95, 99]. Esta intervención terapéutica es tan eficaz que inclusive hemos llegado a difundir y promover el concepto que debe entenderse y prescribirse de la misma forma que se hace con los fármacos de medicina respiratoria tales como broncodilatadores, antiinflamatorios, mucolíticos, vasodilatadores específicos u otras tantas más.

El entrenamiento muscular tiene características generales bien definidas en términos de dosis (i.e., magnitud de las cargas externas que se imponen), frecuencia (usualmente sesiones diarias), intervalos (períodos de carga alternados con períodos de reposo), secuencias (cargas continuas o interválicas), y duración (usualmente varias semanas). Lo más importante en términos clínicos es que el resultado terapéutico, conocido como efecto entrenamiento, es predecible en términos generales tanto en magnitud como duración. Así por ejemplo, la magnitud de incremento en la fuerza muscular ante un programa de 8-12 semanas de entrenamiento puede alcanzar una mejoría en la fuerza de músculos respiratorios evidenciado en cambios en la P<sub>I</sub>max de 11.6 cm H<sub>2</sub>O y su porcentaje predicho hasta en un 23.2%.

Así pues, con respecto a la capacidad de ejercicio, en una revisión sistemática realizada en 2008, se encontraron mejoras significativas posteriores al entrenamiento inspiratorio en variables como Volumen minuto máximo (V<sub>emax</sub>) Escala Borg, en el Test de marcha de 6 minutos y Calidad de Vida relacionada con la salud comparado con quienes no realizaron entrenamiento. Sin embargo, el consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub>max) y la capacidad de ejercicio (Watts), no mostraron diferencias significativas para un efecto global [119].

A este respecto, el esquema propuesto por nuestro grupo de trabajo incluyó sólo 3 semanas de entrenamiento obteniendo cambios significativos no únicamente en la P<sub>I</sub>max y la prueba de 6 minutos de marcha sino también en el la prueba de esfuerzo cardiopulmonar, obteniendo un valor añadido de mejoría en los grupos que recibieron entrenamiento respiratorio. Con respecto a la calidad de vida donde se utilizó el SF-36, el cual ha extendido su uso durante los últimos años al ser un instrumento confiable y válido [120], se evidenció una mejoría en todos los pacientes intervenidos, especialmente en aquellos que recibieron entrenamiento muscular respiratorio; en este sentido, este tipo de entrenamiento extiende sus beneficios no meramente a variables fisiológicas. Lo anterior habla de una intervención eficiente, lo cual se convierte en una propuesta innovadora y con muchas posibilidades de aceptación en nuestro país.

En este punto de la discusión, es destacable que más de un 85% de los pacientes que reciben atención respiratoria especializada en nuestra institución tienen también enfermedades cardiovasculares, metabólicas, nutricionales o de otro tipo (datos no publicados). Nuestro estudio no ha estratificado la selección de pacientes según su estadio

de gravedad en términos de alteración funcional respiratoria, características de género, peso, estado nutricional, intercambio de gases en reposo o ejercicio, comorbilidades, ni ninguna otra característica de endotipo relacionado con la enfermedad puesto que nuestro interés se focalizó en realizar tanto la selección como la intervención en pacientes “de la vida real”. Ahora bien, aunque este diseño incluye múltiples variables individuales que pueden afectar los resultados del estudio y diametralmente opuesto, también representa una fortaleza metodológica pues permite hacer generalizaciones más cercanas a la realidad clínica habitual.

Es muy relevante anotar que los pacientes del presente estudio mostraron mejoría en variables funcionales (87% de los pacientes) y perceptuales (82 % de los pacientes). Sin embargo, nuestra experiencia descrita en la presente memoria ratifica que no todos los pacientes mostraron este beneficio a pesar de cumplir con el esquema de entrenamiento normalizado (Tabla 6). Este dato no debe ser considerado peyorativo sino una nueva evidencia que apunta a los factores que amortiguan la respuesta ante las cargas impuestas y el tiempo de ejercicio realizado.

Como se pone en manifiesto, en todas las variables funcionales hubo una proporción alta de pacientes con respuesta al entrenamiento. Se realizó un análisis agrupando a los pacientes según la respuesta a una o más variables funcionales. La respuesta a éstas se observó en el 87% del total de pacientes intervenidos, siendo 86% en los pacientes del Grupo general, 100% Grupo general + inspiratorio y 100% en el Grupo general +inspiratorio +esporiratorio. Los pacientes del grupo de entrenamiento General (G) de alta intensidad fueron los que mostraron menor frecuencia de cambio. Los mayores cambios se encontraron en los grupos de entrenamiento doble: General + inspiratorio (G+I) y entrenamiento triple: General + inspiratorio + espiratorio puesto que desde el punto de vista estadístico, la “oferta de valor añadido” del entrenamiento respiratorio se tradujo en mayor proporción de pacientes con mejoría de la PImax, PEmax, la prueba de esfuerzo cardiopulmonar y el test de marcha de 6 minutos.

Como se mencionó en algunos apartados anteriores, se identificó un grupo de pacientes “No Respondedores” y “Respondedores”. Se definió como Respondedores aquellos pacientes que mostraron cambios en una o más pruebas de funcionalismo pulmonar y cardiovascular realizadas. En este último grupo se observó que quienes recibieron

entrenamiento inspiratorio y/o espiratorio mostraron cambios en las diferentes pruebas realizadas hasta en un 100% de los pacientes. Los grupos de intervención doble (G+I) y el triple (G+I+E) no mostraron diferencias en términos de proporción de pacientes que respondieron ante el entrenamiento, lo cual estaría explicado por la inclusión de entrenamiento inspiratorio en ambos grupos.

Es justo decir que una alternativa para evidenciar el valor añadido del entrenamiento espiratorio hubiera sido incorporar un cuarto grupo de análisis de entrenamiento doble General y Espiratorio (G+E) únicamente. Esta ausencia de diferencias entre los grupos G+I y G+I+E nos permite, sin embargo, considerar que el entrenamiento espiratorio no induce deterioro funcional ante el entrenamiento GI aislado.

En esta línea discursiva, es considerable como relevante comentar los aspectos observados en los Pacientes Respondedores. Troosters *et al.*, en 2001 encontraron que los pacientes con capacidad de ejercicio reducida que experimentaban menos limitación ventilatoria al ejercicio y con mayor disminución de la fuerza de músculos respiratorios y periféricos fueron quienes más se beneficiaron del entrenamiento físico [121]. Dichos resultados son similares a los del presente estudio pues en éste se encontró que aquellos pacientes con mayor disminución de la fuerza de los músculos respiratorios fueron quienes más se beneficiaron de los diferentes esquemas de entrenamiento. Solo un 13% del total de pacientes corresponden al grupo de los No-Respondedores.

Es llamativo el hecho de que aunque la asignación de grupos de intervención fue aleatorizada, todos los No-Respondedores se encontraron en el Grupo 1 de entrenamiento general más válvula placebo. No se encontraron que las variables de filiación funcional pre-entrenamiento permitieran identificar estereotipadamente a los pacientes Respondedores, o si se prefiere la alternativa especular, no permitieron tipificar antes del entrenamiento a los No-Respondedores. Es posible que estas diferencias puedan ser evidenciadas con tamaños muestrales mayores pero, desde el punto de vista clínico, aparentan estar explicadas por factores a nivel molecular y no a nivel funcional de lo que reflejan las pruebas orgánicas o sistémicas convencionales de evaluación de los pacientes tales como las que han sido incluídas en el presente estudio.

Para finalizar este apartado, debemos mencionar que a pesar de las justificaciones conceptuales y transdisciplinarias que hemos expuesto, aparenta estar justificada la realización de futuros estudios en los cuales se establezca el valor añadido que tienen los principales resultados. Se pudiera incluir estudios, por ejemplo, que permitan comparar la Válvula Excelsior con otros dispositivos analógicos sin software de análisis y sin incentivo luminoso ni sonoro. Estos estudios permitirán realizar análisis de coste-eficacia, coste-efectividad y coste-eficiencia del nuevo desarrollo logrado en el contexto de la presente investigación. Igualmente nuevos ensayos clínicos que permitan analizar los alcances del esquema de entrenamiento respiratorio de alta intensidad y corta duración comparado con otros esquemas de entrenamiento respiratorio podrían ser también desarrollados.

### **Limitaciones del estudio.**

Una de las limitaciones del nuevo esquema de entrenamiento de alta intensidad y corta duración tiene que ver con el análisis de durabilidad de su efecto. Esto no fue considerado dentro los objetivos principales de la presente Memoria de Tesis. Sin embargo, se ha diseñado un protocolo complementario en el cual estamos evaluando de forma prospectiva este aspecto. Metodológicamente, ninguno de los pacientes continuó con esquemas de entrenamiento idénticos ni similares al que representó su participación en el presente estudio lo cual permite analizar la potencial durabilidad del efecto si los pacientes son evaluados con el paso del tiempo. De forma preliminar podemos apuntar, que tras seis meses de haber finalizado el estudio, que la fuerza muscular respiratoria se ha mantenido aunque, valga aclarar, mostrando una tendencia a la disminución con una pérdida media de 15.7 cmH<sub>2</sub>O en la P<sub>I</sub>max y 7.8 en la P<sub>E</sub>max, respectivamente. Gracias a este nuevo estudio es permitido, eventualmente, analizar y determinar con qué frecuencia debería realizarse la reintervención con tal de preservar la mejoría funcional independientemente del paso del tiempo.

Otra limitación tiene que ver con la distribución geográfica del departamento de Santander, Colombia donde fue realizado el presente estudio. Esta distribución departamental, debido a órdenes topográficos y viales, limita el desplazamiento de los pacientes a Instituciones de salud especializadas en rehabilitación ubicadas en su ciudad capital, Bucaramanga. Lo anterior dificulta la consecución de un número mayor de pacientes debido a factores tan diversos como lo son los familiares o los económicos. Pensando entonces en futuras

investigaciones, se podría plantear un presupuesto que cubra gastos varios a los implicados en el estudio, garantizándose así un mayor alcance de tal estudio.

# CONCLUSIONES



## 6. CONCLUSIONES

La presente Memoria de Tesis Doctoral aporta un grupo de elementos innovadores referentes al Entrenamiento Muscular respiratorio en humanos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). A manera de resumen, podemos concluir lo siguiente:

1. Aporta la invención original de una válvula bidireccional, portátil, resistente a impactos, lavable, durable y de materiales de grado médico, con aspectos funcionales innovadores. Estos aspectos están representados por un sistema de incentivación lumínica y sonora los cuales se activan con la generación de presiones respiratorias que se registran en boca.
2. Aporta el diseño de un software para el registro, almacenamiento, análisis y definición precisa de las condiciones del entrenamiento (tanto inspiratorio como espiratorio), integrado a la nueva válvula diseñada. Este software permite la prescripción, adiestramiento, seguimiento, titulación y análisis de todo el entrenamiento muscular respiratorio que realicen los pacientes (con una capacidad de 16.000 registros individuales). Este registro es continuo e individual para cada paciente y válvula, en tiempo real y retrospectivo, bien sea en sesiones supervisadas o autoadministradas.
3. Aporta evidencias que permiten considerar que el entrenamiento muscular respiratorio de alta intensidad y corta duración es factible, eficaz, bien tolerado y seguro. Este nuevo esquema de entrenamiento aporta beneficios funcionales relevantes en pacientes con EPOC, inclusive en presencia de comorbilidades de diversa índole. Esta intervención tiene implicaciones clínicas relevantes, puesto que se tradujo en un aumento de la capacidad de ejercicio general, tanto de la fuerza como de la resistencia muscular respiratoria, y mejoría, por ende, en los indicadores de calidad de vida relacionados con la salud. Adicionalmente, la presente memoria pone en evidencia que el entrenamiento es específico de cada grupo muscular, entendiéndose así que la mejoría funcional se alcanza cuando el grupo muscular evaluado recibe de forma específica sobrecarga mecánica con las válvulas respiratorias.
4. Las anteriores tres innovaciones pueden representar elementos que aumenten la difusión y adherencia de los pacientes con EPOC a estas intervenciones no-farmacológicas. La aplicabilidad de estos elementos de innovación en otras patologías aparenta ser un área de investigación de interés para futuros estudios.

# PERSPECTIVAS PARA EL FUTURO

## 7. PERSPECTIVAS DE FUTURO.

En la actualidad se están llevando a cabo varios estudios adicionales relacionados con los efectos del entrenamiento muscular respiratorio y su impacto en las variables biológicas, especialmente con el biomarcador sérico MICA. Es bien sabido que las moléculas MICA no se encuentran en los tejidos sanos. Los fumadores sí que las expresan, mientras que los exfumadores dejan de expresarlas; no obstante, se ha visto que los exfumadores que desarrollan bronquitis y EPOC perpetúan la expresión de esas moléculas. Ahora bien, es preciso destacar aquí que no se ha realizado una descripción de los índices de moléculas MICA en pacientes con EPOC que han recibido entrenamiento respiratorio, siendo así de gran importancia conocer si existe una relación entre los mediadores inflamatorios los cuales impidan una respuesta a las intervenciones como las realizadas en la presente Memoria de tesis.

Esta información podría facilitar la identificación, la estratificación pronóstica y las eventuales intervenciones personalizadas de pacientes con características específicas. Por esta razón, están siendo analizados los sueros obtenidos de los pacientes que participaron en el ensayo clínico y que han sido adecuadamente almacenadas en el banco de muestras de investigación de la Fundación Cardiovascular de Colombia, lo que permitirá identificar el fenotipo “respondedor” ante el entrenamiento muscular respiratorio, basado en el biomarcador MICA soluble y su posible relación con marcadores de la inflamación.

# TABLAS

Variables	Grupo 1 (G)	Grupo 2 (GI)	$p_1^*$	Grupo 3 (GIE)	$p_2^*$	$p_3^*$
SEXO (masculino)	9 (90%)	8 (80%)	1	6 (60%)	0,303	0,63
EDAD	71 (57-80)	70 (51-88)	0,94	75 (57-84)	0,29	0,31
IMC	23.5 (15-30.1)	27 (18.4-35.4)	0,29	24.6 (16.4-37)	0,82	0,45
ESTRATO SOCIO ECONOMICO			0,18		0,74	0,12
1,0	2	1		2		
2,0	4	4		6		
3,0	4					
4,0		2		2		
5,0		3				
ESCOLARIDAD		0,016			0,1	0,15
Primaria	3					
Bachillerato	6	5		8		
Técnico	1	2		1		
Universidad		2		1		
Posgrado		1				
PROCEDENCIA			0,1		0,013	0,31
Bucaramanga	5	9		10		
Girón	1					
Floridablanca	1					
Lebrija	1					
San Gil	1					
Cúcuta	1					
Arauca		1				

**Tabla 1.** Características antropométricas y sociodemográficas de los grupos de intervención. Grupo 1 (G): Entrenamiento alta intensidad: válvula placebo + general, Grupo 2 (GI): Entrenamiento alta intensidad: válvula inspiratoria + general, Grupo 3 (GIE): Entrenamiento alta intensidad: válvula inspiratoria+ espiratoria+ general).  $(P_1)$ : prueba exacta de Fisher de la diferencia entre el Grupo 1 y el Grupo 2;  $(P_2)$ : prueba exacta de Fisher de la diferencia entre el Grupo 1 y el Grupo 3;  $(P_3)$ : prueba exacta de Fisher de la diferencia entre el Grupo 2 y el Grupo 3.

Variables	Grupo 1 (G)	Grupo 2 (GI)	$p_1^*$	Grupo 3 (GIE)	$p_2^*$	$p_3^*$
SEVERIDAD EPOC			0,13		0,9	0,06
Moderado (FEV <sub>1</sub> : 50-80)	5	8		4		
Severo (FEV <sub>1</sub> : 30-50)	3	2		5		
Muy severo (FEV <sub>1</sub> : <30)	2			1		
COMORBILIDAD						
Hipotiroidismo		1				
HTA	1	4		2		
IAM		1				
Diabetes	1	1				
ICC		2				
IRA		1				
HTP		1		1		
Secuelas TBC		1		1		
Asma		1		1		
Artritis		1				
Trasplante cardiaco		1				
Etiología EPOC			0,5		0,29	0,10
Tabaquismo	9	10		7		
Humo de Leña	1			3		
ÍNDICE DE CHARLSON	4.15 (2.7-5)	4.7 (2.9-7)	0,45	4.5 (2.7-5.4)	0,29	0,82
SOBREVIDA A 10 AÑOS (%)	46.9 (0-79.2)	42 (0-79.2)	0,85	37.5 (10.9-82.3)	0,29	0,88

**Tabla 2:** Características generales de cada uno de los grupos de intervención. Grupo 1 (G): Entrenamiento alta intensidad: válvula placebo + general, Grupo 2 (GI): Entrenamiento alta intensidad: válvula inspiratoria + general, Grupo 3 (GIE). \*(P<sub>1</sub>): prueba exacta de Fisher de la diferencia entre el Grupo 1 y el Grupo 2; (P<sub>2</sub>): prueba exacta de Fisher de la diferencia entre el Grupo 1 y el Grupo 3; (P<sub>3</sub>): prueba exacta de Fisher de la diferencia entre el Grupo 2 y el Grupo 3.

TIPO DE ENTRENAMIENTO DE ALTA INTENSIDAD	Pre Entrenamiento	Post-Entrenamiento	Diferencia	
Grupo 1 (G): Entrenamiento alta intensidad: válvula placebo + general	$x \pm SD$ (min- max)	$x \pm SD$ (min- max)	Valor $p$	IC 95%
PI <sub>max</sub> , %ref	82.4 (40-120)	77.2 (34-119)	0,715	3.28-(-7.04)
PE <sub>max</sub> , %ref	70.1 (40-113)	71.8 (41-118)	0,187	-0.84-(-4.3)
PI <sub>max</sub> , cm H <sub>2</sub> O	70.9 (39-107)	75.8 (43-108)	<0.001	3.3-(-6.6)
PE <sub>max</sub> , cm H <sub>2</sub> O	107.7 (65-147)	110.1 (67-153)	0,277	-1.9-(-6.7)
PI <sub>10RM</sub> , cmH <sub>2</sub> O	5 (5-5)	5 (5-5)	1	-
PE <sub>10RM</sub> , cmH <sub>2</sub> O	5 (5-5)	5 (5-5)	1	-
Watt, %ref	41.7 (17-62)	46.5 (23-72)	0,066	-0.32-(-9.92)
VO <sub>2peak</sub> , %ref	52 (19-89)	53.3 (17-108)	0,61	-3.67-(-6.27)
Watt/VO <sub>2peak</sub> , watt/ml/kg/min	17.2 (10-35)	13.7 (6.5-20)	0,161	-8.62-(-1.44)
6mWT, distancia (m)	448 (327-541)	471.2 (342-560)	<0.001	13-(-33.6)
6mWT, %ref	95.3 (75-120)	100.6 (78-125)	<0.001	2.95-(-7.65)
Satmin_6MWT	87.2 (82-93)	86.4 (80-94)	0,358	-2.5-(-0.904)
SatBasal_6MWT	92.4 (86-97)	92.7 (87-99)	0,672	-1.09-(-1.69)
FCFINAL	117.5 (91-142)	117.9 (91-137)	0,864	-4.19-(-4.98)
FCREPOSO	107.7 (90-124)	103.6 (72-122)	0,205	-10.4-(-2.26)
HRR	9.8 (0-18)	14.3 (5-26)	0,025	0.58-(-8.4)
HGS Dominante %ref	80 (58.2-109)	83.6 (58-108)	<0.001	-39.0-(-28.1)
HGS No Dominante %ref	78.9 (59.7-121.2)	72.9 (12-113)	<0.001	-37.9- (-13.43)
HGS Dominante Kg	26.8 (14.9-41)	27.8 (18-40)	<0.001	-16.9-(-9.45)
HGS No Dominante Kg	24 (16-41.8)	24.6 (18-39)	0,617	-1.84-(-3.1)

**Tabla 3.** Valores medios de pruebas de funcionalismo pulmonar y cardiopulmonar en el Grupo 1 (G). **Abreviaturas:** (PI<sub>max</sub>): Fuerza de músculos inspiratorios (presión inspiratoria máxima); PI<sub>10RM</sub>: Presión máxima tolerada ante 10 inspiraciones consecutivas; (PE<sub>max</sub>): Fuerza de músculos espiratorios (presión espiratoria máxima); PE<sub>10RM</sub>: Presión máxima tolerada ante 10 espiraciones consecutivas; Watt: Carga; VO<sub>2peak</sub>: Consumo pico de oxígeno; 6mWT: Test de marcha de seis minutos. Sat\_6MWT: Saturación en Test de Marcha de 6 minutos; FC: Frecuencia Cardíaca; HRR: *Heart Rate Recovery* HGS: *Handgrip Strength* (Fuerza muscular de las manos).

TIPO DE ENTRENAMIENTO DE ALTA INTENSIDAD	Pre Entrenamiento	Post-Entrenamiento	Diferencia	
Grupo 2 (GI): Entrenamiento alta intensidad: Válvula inspiratoria + general	$x \pm SD$ (min- max)	$x \pm SD$ (min- max)	Valor p	IC 95%
PI <sub>max</sub> , %ref	78.3 (55-115)	101 (70-163)	<0.001	15.9-(-28.7)
PE <sub>max</sub> , %ref	61 $\pm$ 15 (38-87)	71 $\pm$ 15 (51-99,4)	0.179	6.3-(-12.96)
PI <sub>max</sub> , cm H <sub>2</sub> O	76.3 (44-106)	97.4 (56-132)	<0.001	16.2-(-26.0)
PE <sub>max</sub> , cm H <sub>2</sub> O	96.1 (61-136)	110.7 (82-141)	<0.001	10.7-(-18.5)
PI <sub>10RM</sub> , cmH <sub>2</sub> O	18.8 (5-58)	83.9 (40-146)	<0.001	47.6-(-82.6)
PE <sub>10RM</sub> , cmH <sub>2</sub> O	5 (5-5)	5 (5-5)	1	-
Watt, %ref	41.2 (8-66)	56 (17-100)	0,005	4.41-(-25.2)
VO <sub>2peak</sub> , %ref	53.7 (33-73)	66.2 (39-130)	0,019	2.02-(-22.98)
Watt/VO <sub>2peak</sub> , watt/ml/kg/min	20.9 (13.3-58)	14.6 (8-24)	0,142	-14.8-(-2.13)
6mWT, distancia (m)	373 (265-526)	415.8 (291-559)	0,001	17.2-(-68.4)
6mWT, %ref	79.1 (56-107)	87.8 (65-110)	<0.001	3.96-(-13.4)
Satmin_6MWT	88.5 (81-95)	88.3 (80-94)	0,813	-1.86-(-1.46)
SatBasal_6MWT	94.3 (92-97)	94.6 (93-97)	0,629	-0.92-(-1.52)
FCFINAL	120.1 (92-150)	121.5 (91-150)	0,647	-4.59-(-7.39)
FCREPOSO	107.3 (90-135)	107 (81-135)	0,911	-5.54-(-4.94)
HRR	12.7 (1-35)	14.5 (2-28)	0,125	-0.499-(-4.1)
HGS Dominante %ref	72.5 (47.7-118.4)	73.5 (47-114)	0,048	-32.9-(-0.17)
HGS No Dominante %ref	70.9 (45.9-105.9)	71.2 (43-103)	0,558	-20.3-(-10.96)
HGS Dominante Kg	22.4 (14.2-36.7)	22.9 (13-35)	<0.001	-10.75-(-4.85)
HGS No Dominante Kg	19.6 (11.1-32.6)	19.7 (11-31)	0,854	-0.87-(-1.05)

**Tabla 4:** Valores medios de pruebas de funcionalismo pulmonar y cardiopulmonar tanto al inicio como al final del protocolo del Grupo 2 (GI). **Abreviaturas:** PI<sub>1RM</sub> (PI<sub>max</sub>): Fuerza de músculos inspiratorios (presión inspiratoria máxima); PI<sub>10RM</sub>: Presión máxima tolerada ante 10 inspiraciones consecutivas; PE<sub>1RM</sub> (PE<sub>max</sub>): Fuerza de músculos espiratorios (presión espiratoria máxima); PE<sub>10RM</sub>: Presión máxima tolerada ante 10 espiraciones consecutivas; Watt: Carga; VO<sub>2peak</sub>: Consumo pico de oxígeno; 6mWT: Test de marcha de seis minutos. Sat\_6MWT: Saturación en Test de Marcha de 6 minutos; FC: Frecuencia Cardíaca; HRR: Heart Rate Recovery, HGS: Handgrip Strength (Fuerza muscular de las manos).



TIPO DE ENTRENAMIENTO DE ALTA INTENSIDAD	Pre Entrenamiento	Post-Entrenamiento	Diferencia	
Grupo 3 (GIE): Entrenamiento alta intensidad: Válvula inspiratoria + espiratoria + general	$\bar{x} \pm SD$ (min- max)	$\bar{x} \pm SD$ (min- max)	Valor p	IC 95%
PI <sub>max</sub> , %ref	84.4 (61-106)	110.4 (82-132)	<0.001	16.8-35.6
PE <sub>max</sub> , %ref	76.2 (44-116)	100 (52-161)	<0.001	12.3-35.3
PI <sub>max</sub> , cm H <sub>2</sub> O	74.1 (49-99)	97.5 (65-141)	<0.001	14.3-32.5
PE <sub>max</sub> , cm H <sub>2</sub> O	95 (55-144)	120.6 (67-198)	<0.001	15.8-35.4
PI <sub>10RM</sub> , cmH <sub>2</sub> O	16.5 (5-40)	65.8 (40-125)	<0.001	34.4-64.2
PE <sub>10RM</sub> , cmH <sub>2</sub> O	5 (5-5)	16 (10-35)	<0.001	5.8-16.1
Watt, %ref	51.8 (16.92)	70.5 (16-130)	<0.001	8.6-28.8
VO <sub>2peak</sub> , %ref	92.8 (23-200)	98.9 (21-203)	0,066	-0.4-12.6
Watt/VO <sub>2peak</sub> , watt/ml/kg/min	22.5 (14.5-49.6)	13.3 (8-17)	0,003	-15.4-(-3.1)
6mWT, distancia (m)	398 (300-457)	427.8 (247-540)	0,013	6.2-53.6
6mWT, %ref	91 (57-122)	99.2 (47-128)	0,001	3.1-13.3
Satmin_6MWT	87.4 (81-94)	86.7 (82-95)	0,582	-3.2-1.8
SatBasal_6MWT	94 (90-98)	94 (91-97)	1	-0.6-0.6
FCFINAL	126 (102-160)	132.3 (105-154)	0,201	-3.4-15.9
FCREPOSO	111.3 (94-135)	115 (93-139)	0,473	-6.4-13.8
HRR	14.7 (6-37)	17.3 (5-39)	0,331	-2.6-7.8
HGS Dominante %ref	91 (61.7-178.7)	87.8 (61-174)	0,021	-37.9-(-3.1)
HGS No Dominante %ref	90.4 (42.6-140.8)	88.2 (69-125)	0,611	-24.1-41.06
HGS Dominante Kg	22.6 (15.8-31.1)	22 (14-30)	<0.001	-13.0-(-5.6)
HGS No Dominante Kg	21.5 (15.9-28.7)	20.6 (12-27)	0,222	-2.4-0.6

**Tabla 5:** Valores medios de pruebas de funcionalismo pulmonar y cardiopulmonar tanto al inicio como al final del protocolo del Grupo 3 (GIE). **Abreviaturas:** PI<sub>1RM</sub> (PI<sub>max</sub>): Fuerza de músculos inspiratorios (presión inspiratoria máxima); PI<sub>10RM</sub>: Presión máxima tolerada ante 10 inspiraciones consecutivas; PE<sub>1RM</sub> (PE<sub>max</sub>): Fuerza de músculos espiratorios (presión espiratoria máxima); PE<sub>10RM</sub>: Presión máxima tolerada ante 10 espiraciones consecutivas; Watt: Carga; VO<sub>2peak</sub>: Consumo pico de oxígeno; 6mWT: Test de marcha de seis minutos. Sat\_6MWT: Saturación en Test de Marcha de 6 minutos; FC: Frecuencia Cardiaca; HRR: *Heart Rate Recovery*, HGS: *Handgrip Strength* (Fuerza muscular de las manos).

	Grupo 1 (G)	Grupo 2 (GI)	Grupo 3 (GIE)	RESPONDEDORES del total de pacientes (%)	RESPONDEDORES del Grupo 1 (G) Referente (%)	RESPONDEDORES del Grupo 2 (GI) (%)	$p_1^*$	RESPONDEDORES del Grupo (GIE) (%)	$p_2^*$	$p_3^*$
	n	n	n							
PI <sub>max</sub> (únicamente)	1	9	9	63%	10%	90%	0,001	90%	0,001	0,763
PE <sub>max</sub> (únicamente)	2	9	8	63%	20%	90%	0,005	80%	0,012	0,5
Carga en 10 RM-inspiratoria	0	10	10	67%	0%	100%	< 0,001	100%	< 0,001	-
Carga en 10 RM-espiratoria	0	0	10	33%	0%	0%	-	100%	< 0,001	< 0,001
Prueba de Esfuerzo (únicamente)	4	7	7	60%	40%	70%	0,178	70%	0,185	0,686
6MWT (únicamente)	3	6	4	43%	30%	60%	0,178	40%	0,5	0,328

**Tabla 6.** Resumen de los resultados obtenidos con el protocolo de entrenamiento, especificados para cada grupo de intervención y categorizados según se haya detectado Respuesta vs. No-Respuesta en cada prueba funcional. A los efectos para la Presión Inspiratoria Máxima (PI<sub>max</sub>) se consideró un corte de 10 cm H<sub>2</sub>O; para la Presión Espiratoria Máxima (PE<sub>max</sub>) se consideró como punto de corte un cambio de 10 cm H<sub>2</sub>O; para la carga de 10<sub>RM</sub> espiratoria se consideró como punto de corte 10 cm H<sub>2</sub>O; para el test de marcha de 6 min (6MWT) se consideró como punto de corte un cambio en la distancia caminada de 30 metros; y para la capacidad de trabajo en cicloergometría (Prueba de Esfuerzo) se consideró como punto de corte un cambio de 10 Watt. **Abreviaturas:** \* $p_1$  Prueba exacta de Fisher: Diferencia entre el Grupo 1 (G) (Referente) y el Grupo 2 (GI) \* $p_2$  Prueba exacta de Fisher: Diferencia entre el Grupo 1 (G) (Referente) y el Grupo 3 (GIE) \* $p_3$  Prueba exacta de Fisher: Diferencia entre el Grupo 2 (GI) y el Grupo 3 (GIE).

	Grupo 1 (G)	Grupo 2 (GI)	Grupo 3 (GIE)	RESPONDEDORES del total de pacientes (%)	RESPONDEDORES del Grupo1 (G) Referente (%)	RESPONDEDORES del Grupo 2 (GI) (%)	$p_1^*$	RESPONDEDORES del Grupo (GIE) (%)	$p_2^*$	$p_3^*$
	n	n	n							
PI <sub>max</sub> + PE <sub>max</sub> + Prueba de Esfuerzo+6MWT	0	4	2	20%	0%	40%	0,025	20%	0,237	0,314
PI <sub>max</sub> + PE <sub>max</sub> + Prueba de Esfuerzo	0	6	6	40%	0%	60%	0,003	60%	0,005	0,675
PI <sub>max</sub> + PE <sub>max</sub> + 6MWT	0	5	3	27%	0%	50%	0,01	30%	0,105	0,325
PI <sub>max</sub> + Prueba de Esfuerzo + 6 MWT	1	4	2	23%	10%	40%	0,121	20%	0,5	0,314
PE <sub>max</sub> + Prueba de Esfuerzo + 6 MWT	0	5	2	23%	0%	50%	0,010	20%	0,237	0,175
PI <sub>max</sub> + PE <sub>max</sub>	0	8	8	53%	0%	80%	< 0,001	80%	< 0,001	0,709

**Tabla 6.** Resumen de los resultados obtenidos con el protocolo de entrenamiento<sub>7</sub>, especificados para cada grupo de intervención y categorizados según se haya detectado Respuesta vs. No-Respuesta en cada prueba funcional. A los efectos para la Presión Inspiratoria Máxima (PI<sub>max</sub>) se consideró un corte de 10 cm H<sub>2</sub>O; para la Presión Espiratoria Máxima (PE<sub>max</sub>) se consideró como punto de corte un cambio de 10 cm H<sub>2</sub>O; para la carga de 10<sub>RM</sub> espiratoria se consideró como punto de corte 10 cm H<sub>2</sub>O; para el test de marcha de 6 min (6MWT) se consideró como punto de corte un cambio en la distancia caminada de 30 metros; y para la capacidad de trabajo en cicloergometría (Prueba de Esfuerzo) se consideró como punto de corte un cambio de 10 Watt. **Abreviaturas:** \* $p_1$  Prueba exacta de Fisher: Diferencia entre el Grupo 1 (G) (Referente) y el Grupo 2 (GI) \* $p_2$  Prueba exacta de Fisher: Diferencia entre el Grupo 1 (G) (Referente) y el Grupo 3 (GIE) \* $p_3$  Prueba exacta de Fisher: Diferencia entre el Grupo 2 (GI) y el Grupo 3 (GIE).

	Grupo 1 (G)	Grupo 2 (GI)	Grupo 3 (GIE)	RESPONDEDORES del total de pacientes (%)	RESPONDEDORES del Grupo 1 (G) Referente (%)	RESPONDEDORES del Grupo 2 (GI) (%)	$p_1^*$	RESPONDEDE del Grupo (GIE) (%)	$p_2^*$	$p_3^*$
	n	n	n							
PI <sub>max</sub> + Prueba de Esfuerzo	1	6	6	43%	10%	60%	0,029	60%	0,029	0,675
PI <sub>max</sub> + 6MWT	1	5	3	30%	10%	50%	0,07	30%	0,291	0,325
PE <sub>max</sub> + Prueba de Esfuerzo	0	7	6	43%	0%	70%	0,002	60%	0,005	0,5
PE <sub>max</sub> + 6MWT	2	6	3	37%	20%	60%	0,085	37%	0,5	0,185
Prueba de Esfuerzo + 6MWT	1	5	3	30%	10%	50%	0,07	30%	0,291	0,325
Respondedores en una o más variables funcionales	6	10	10	86%	60%	100%	0,043	100%	0,043	-

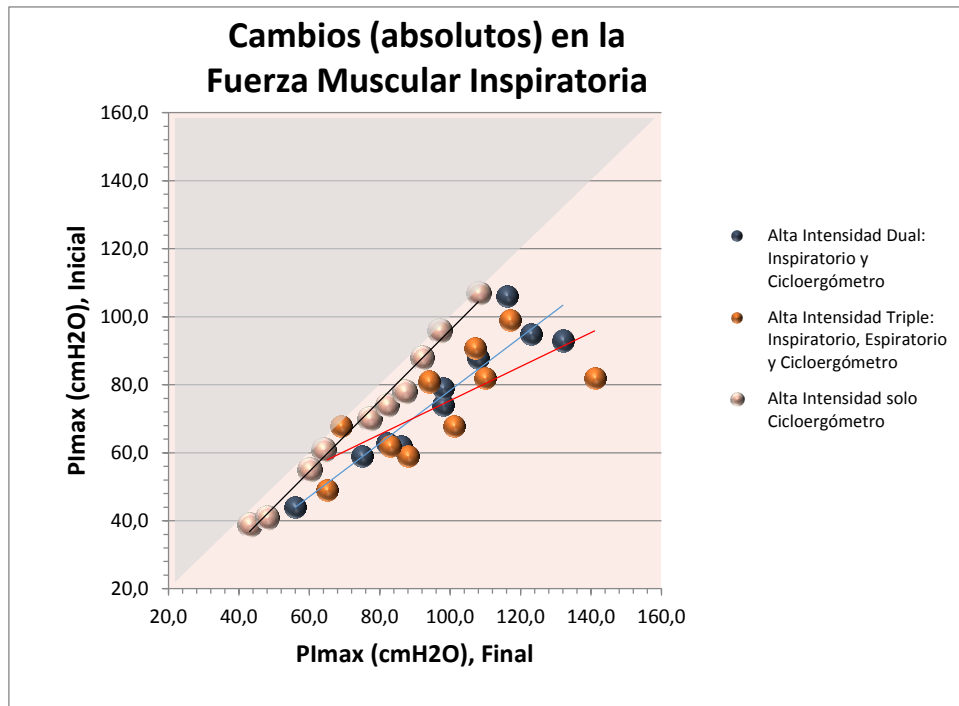
**Tabla 6.** Resumen de los resultados obtenidos con el protocolo de entrenamiento; especificados para cada grupo de intervención y categorizados según se haya detectado Respuesta vs. No-Respuesta en cada prueba funcional. A los efectos para la Presión Inspiratoria Máxima (PI<sub>max</sub>) se consideró un corte de 10 cm H<sub>2</sub>O; para la Presión Espiratoria Máxima (PE<sub>max</sub>) se consideró como punto de corte un cambio de 10 cm H<sub>2</sub>O; para la carga de 10<sub>RM</sub> espiratoria se consideró como punto de corte 10 cm H<sub>2</sub>O; para el test de marcha de 6 min (6MWT) se consideró como punto de corte un cambio en la distancia caminada de 30 metros; y para la capacidad de trabajo en cicloergometría (Prueba de Esfuerzo) se consideró como punto de corte un cambio de 10 Watt. **Abreviaturas:** \* $p_1$  Prueba exacta de Fisher: Diferencia entre el Grupo 1 (G) (Referente) y el Grupo 2 (GI) \* $p_2$  Prueba exacta de Fisher: Diferencia entre el Grupo 1 (G) (Referente) y el Grupo 3 (GIE) \* $p_3$  Prueba exacta de Fisher: Diferencia entre el Grupo 2 (GI) y el Grupo 3 (GIE).

TIPO DE ENTRENAMIENTO DE ALTA INTENSIDAD	Pre-Entrenamiento	Post-Entrenamiento	Diferencia
<b>Grupo 1 (G): Entrenamiento alta intensidad: válvula placebo + general</b>	x±SD	x±SD	Valor p
<b>Función física</b>	41,8 ± 11	45,1± 5,7	0.317
<b>Rol físico</b>	41 ±17,4	50,9 ±12	0.111
<b>Dolor corporal</b>	43,2 ± 12,9	50± 10,5	0.0421
<b>Salud general</b>	43,5 ±4,9	47,6 ±8,1	<b>0,020</b>
<b>Vitalidad</b>	44,3± 5,6	52,6± 5,9	<b>&lt;0,001</b>
<b>Función social</b>	49,8 ±11,6	50,8 ±9,2	0,836
<b>Rol emocional</b>	47,8 ±17,6	52 ±9,4	0,560
<b>Salud mental</b>	42,8 ±8,2	50,9 ± 10,2	<b>0,010</b>
<b>Grupo 2 (GI): Entrenamiento alta intensidad: Válvula inspiratoria + general</b>	x±SD	x±SD	Valor p
<b>Función física</b>	32,5 ± 7,5	42 ±7,4	<0,001
<b>Rol físico</b>	32 ±14,5	52,7 ± 11,4	<b>0,002</b>
<b>Dolor corporal</b>	38 ±13,9	47,1± 9,1	<b>0.018</b>
<b>Salud general</b>	39,1 ±10,9	47,8 ±9,1	0,065
<b>Vitalidad</b>	46,7 ±10,2	57,6 ±8	<b>0.005</b>
<b>Función social</b>	40,8 ±9,5	50,3 ±10,6	<b>0,040</b>
<b>Rol emocional</b>	43,6 ±20,2	52 ±9,4	0,111
<b>Salud mental</b>	48,8 ±9,5	52,7 ± 9,9	0,309
<b>Grupo 3 (GIE): Entrenamiento de alta intensidad: Válvula inspiratoria + espiratoria+ general</b>	x±SD	x±SD	Valor p
<b>Función física</b>	34,4 ±7,2	43,4 ±6,3	<b>0.002</b>
<b>Rol físico</b>	40,1 ±14,9	45,5 ±15,9	0.394
<b>Dolor corporal</b>	44,5± 11	50,3 ±9,2	0.122
<b>Salud general</b>	40,6 ±8,6	49,5 ±6,6	<b>0.001</b>
<b>Vitalidad</b>	42,8 ±12,5	54,4 ±9,2	<b>0.002</b>
<b>Función social</b>	43,8 ±12,5	56,3± 3,2	<b>0,009</b>
<b>Rol emocional</b>	40,9 ±20,2	50,6 ±11,7	0,226
<b>Salud mental</b>	41,5 ±11,6	50,9 ±10,4	<b>0,002</b>

**Tabla 7:** Cambios en las subescalas de calidad de vida según el cuestionario SF-36 v2, pre y post entrenamiento, en los diferentes grupos de intervención y sus diferencias.

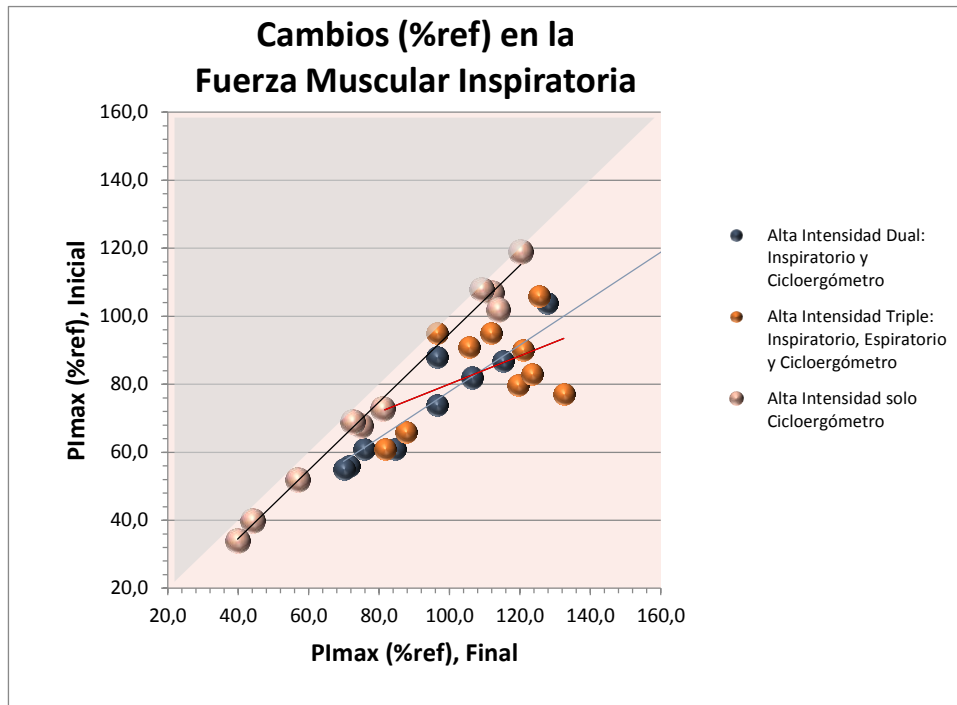
# FIGURAS

**FIGURA 14**



**Leyenda de Figura 14.** Gráfico de dispersión que muestra la Fuerza Muscular Inspiratoria (en términos de PImax) al inicio y el final del entrenamiento.

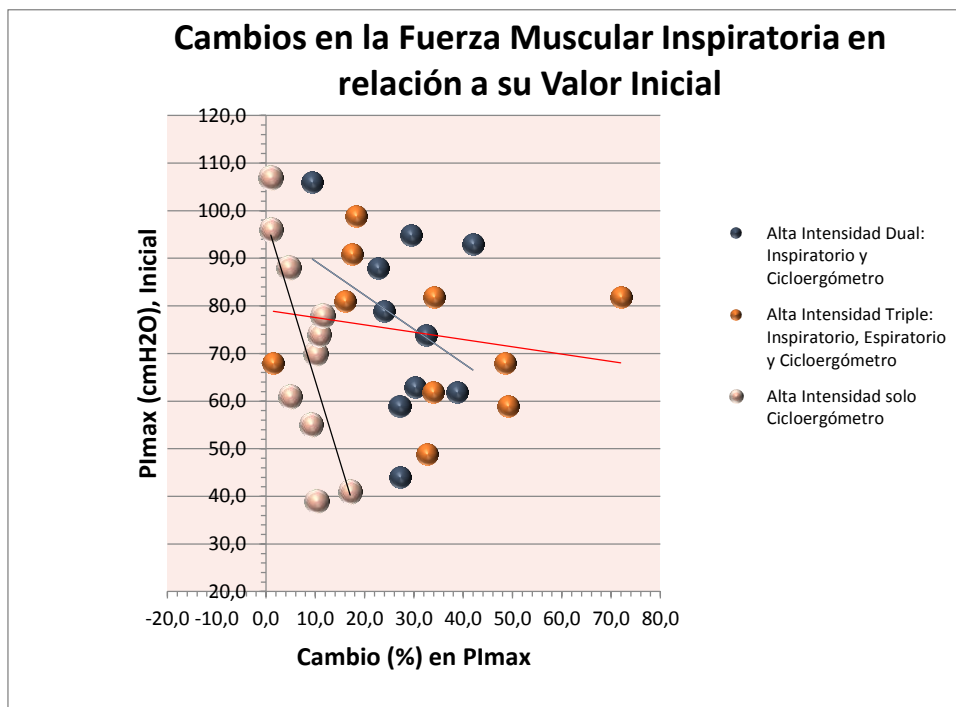
**FIGURA 15**



**Leyenda de Figura 15.** Gráfico de dispersión que muestra la Fuerza Muscular Inspiratoria (en términos de porcentaje de los valores de referencia de Morales *et al.*) al inicio y el final del entrenamiento.

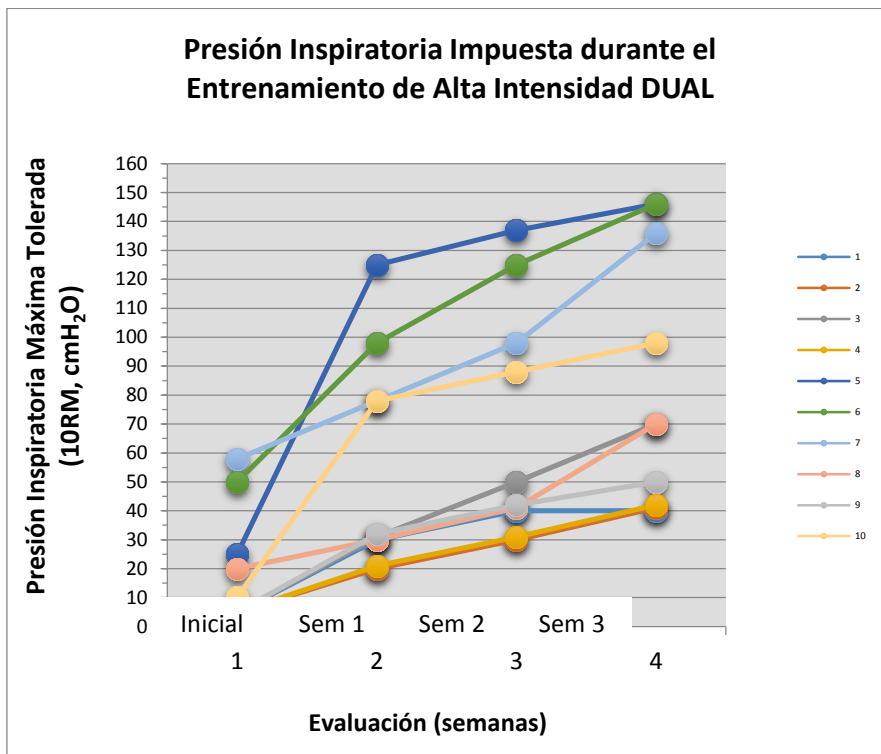


**FIGURA 16**



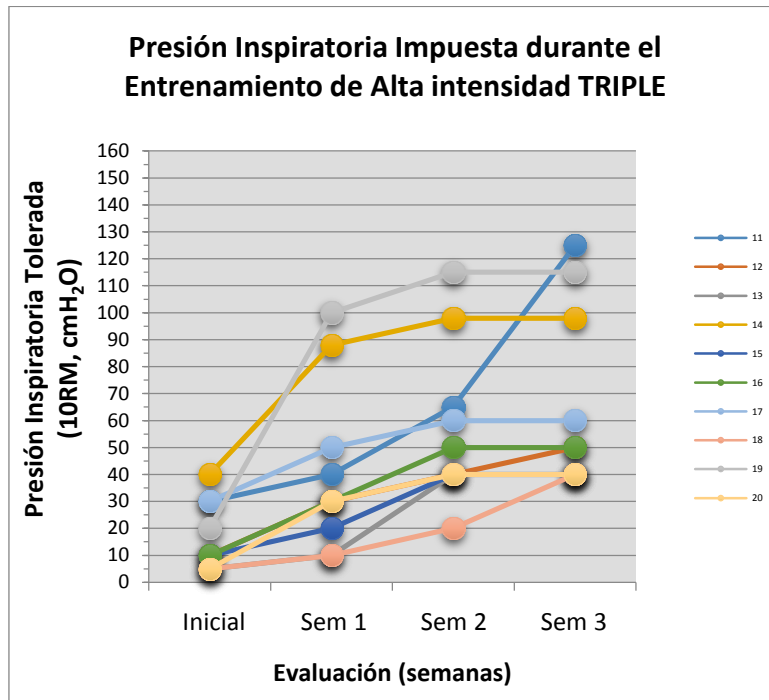
**Leyenda de Figura 16.** Gráfico de dispersión que muestra las mediciones individuales de la Fuerza Muscular Inspiratoria (en términos de PImax) y la relación entre su valor inicial y al completar el entrenamiento.

**FIGURA 17**



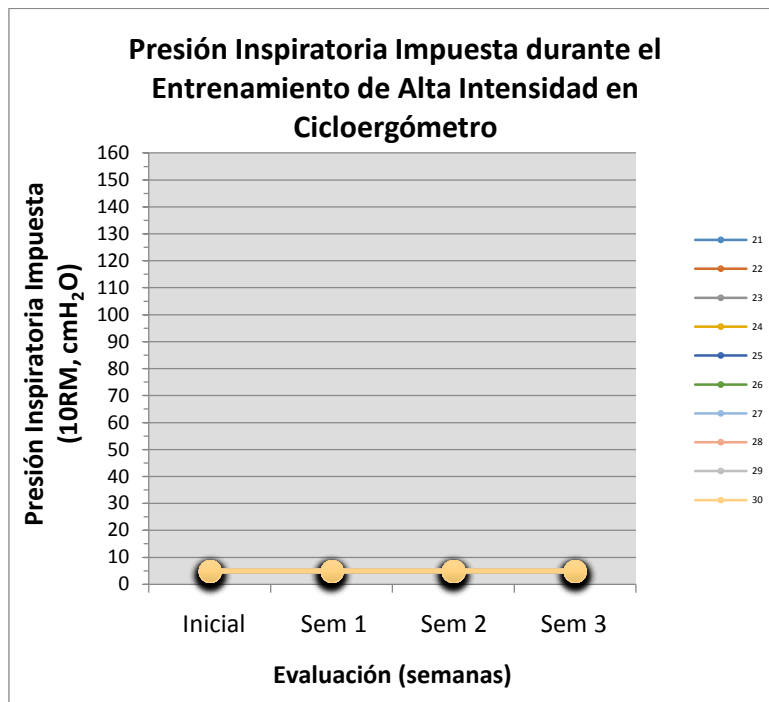
**Leyenda de Figura 17.** Gráfico de dispersión que muestra las mediciones individuales de la Presión Inspiratoria Máxima tolerada (expresada en  $\text{cmH}_2\text{O}$ ) durante las tres semanas de entrenamiento de alta intensidad dual.

**FIGURA 18**



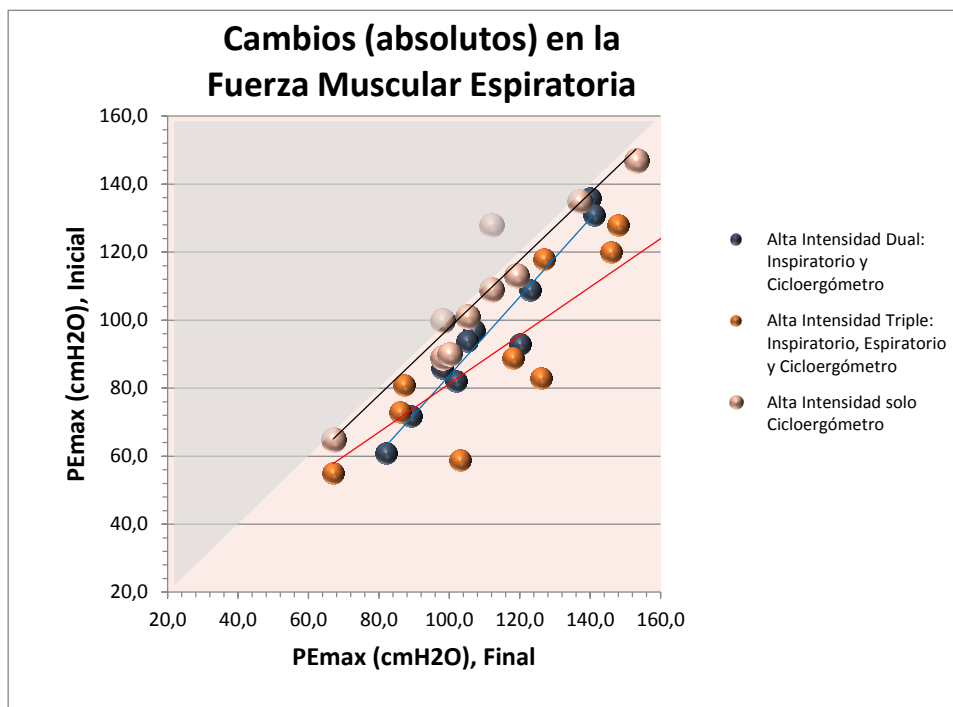
**Leyenda de Figura 18.** Gráfico de dispersión que muestra las mediciones individuales de la Presión Inspiratoria Impuesta (expresada en cmH<sub>2</sub>O) durante las tres semanas de entrenamiento de alta intensidad triple.

**FIGURA 19**



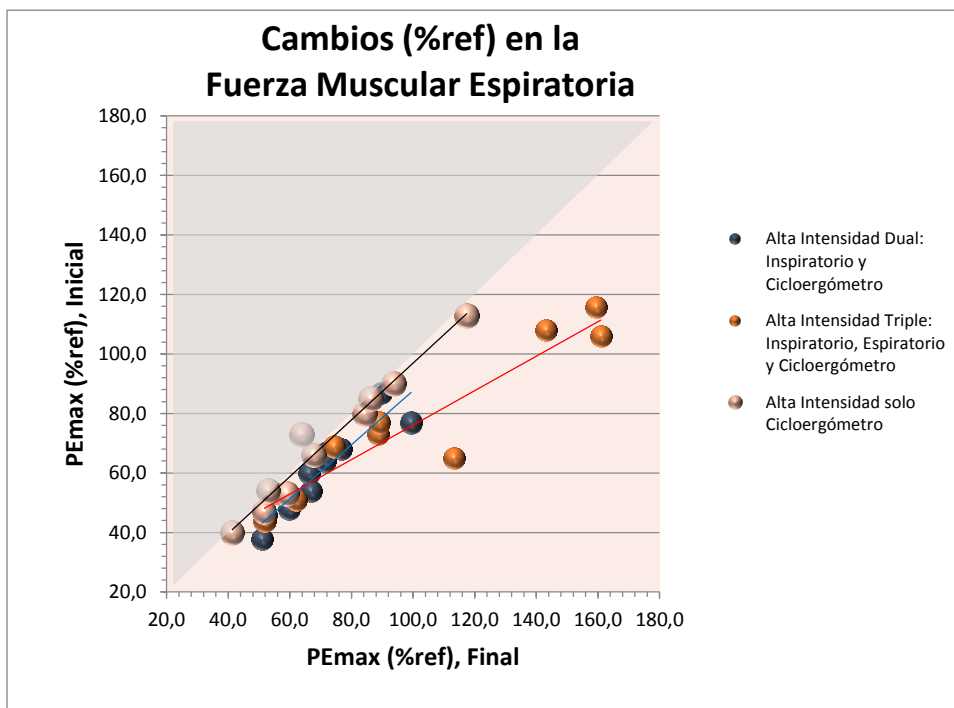
**Leyenda de Figura 19.** Gráfico de dispersión que señala las mediciones individuales de la Presión Inspiratoria Impuesta (expresada en  $\text{cmH}_2\text{O}$ ) durante las tres semanas de entrenamiento de alta intensidad en cicloergómetro.

**FIGURA 20**



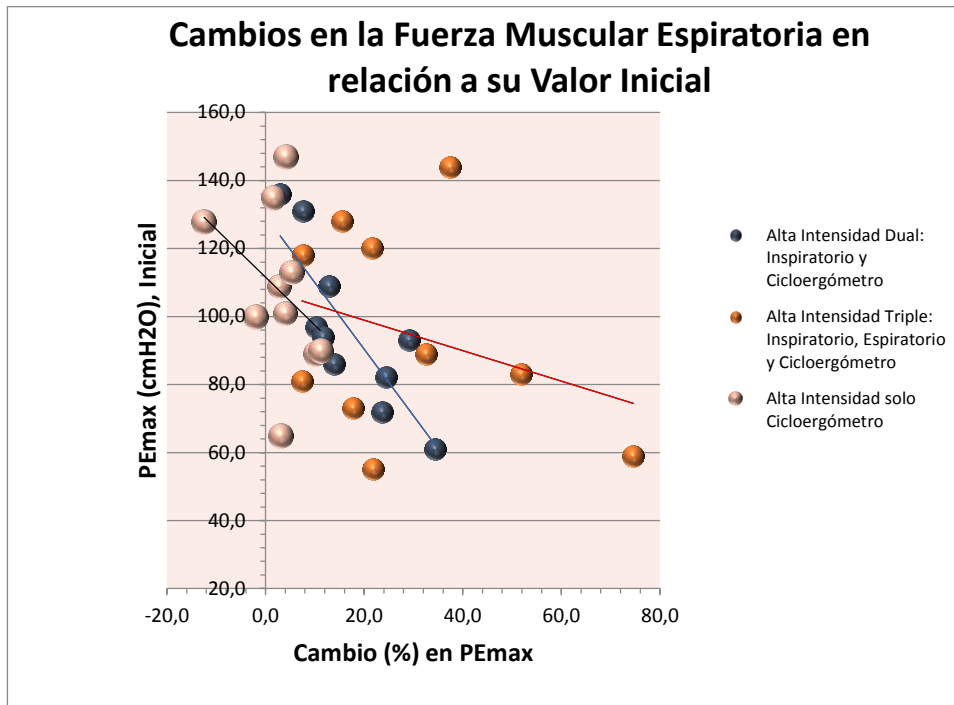
**Leyenda de Figura 20.** Gráfico de dispersión que muestra las mediciones individuales de la Fuerza Muscular Espiratoria (expresada en PEmax) tanto al inicio como al completar el entrenamiento.

**FIGURA 21**



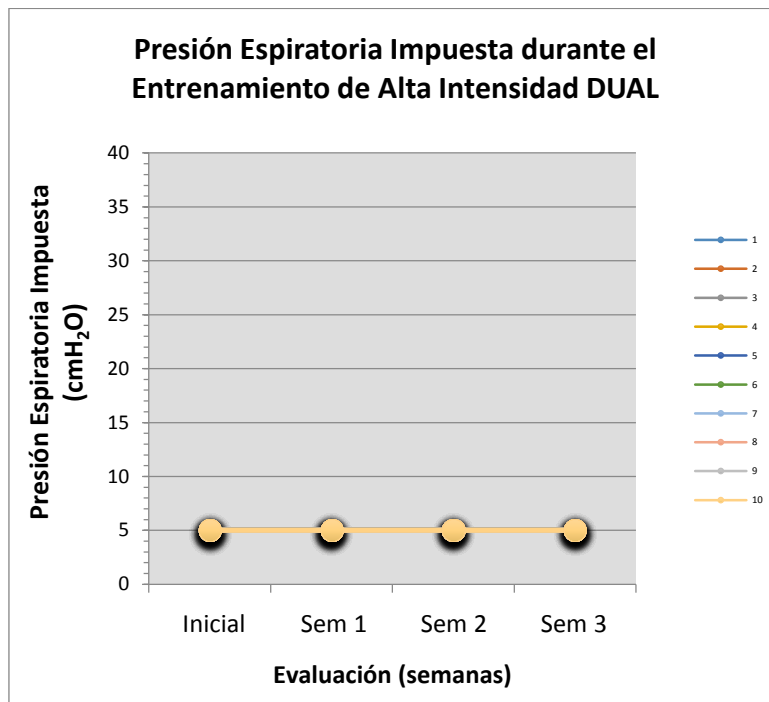
**Leyenda de Figura 21.** Gráfico de dispersión que revela las mediciones individuales de la Fuerza Muscular Espiratoria (expresada como porcentaje del valor de referencia de Morales *et al.*) al inicio y al final del entrenamiento.

**FIGURA 22**



**Leyenda de Figura 22.** Gráfico de dispersión en la cual se enseñan los valores individuales de la Fuerza Muscular Espiratoria (en términos de PEmax) y la relación entre su valor inicial y al completar el entrenamiento.

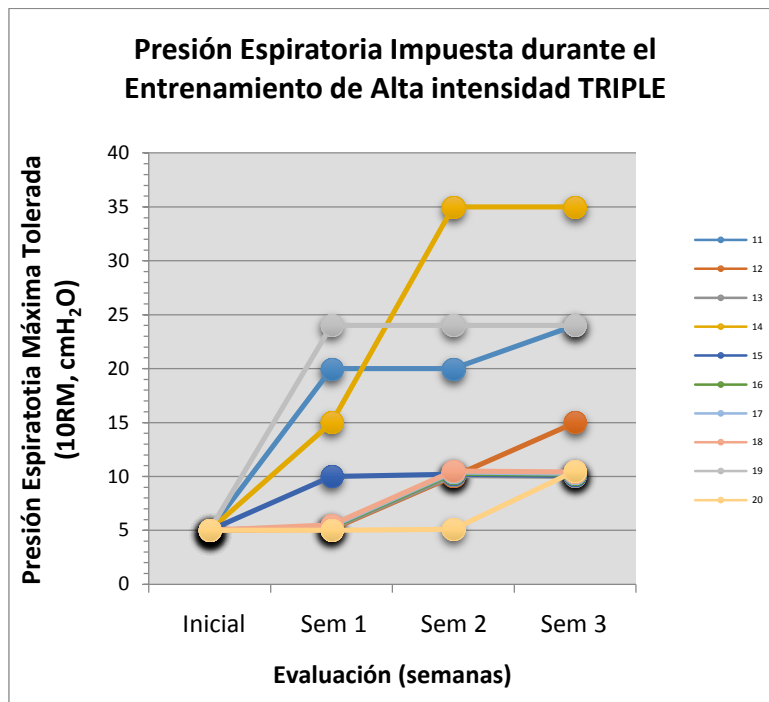
**FIGURA 23**



**Leyenda de Figura 23.** Gráfico de dispersión en la cual se presentan los valores individuales de la Presión Espiratoria impuesta (en términos de cmH<sub>2</sub>O) durante las tres semanas de entrenamiento de alta intensidad dual.

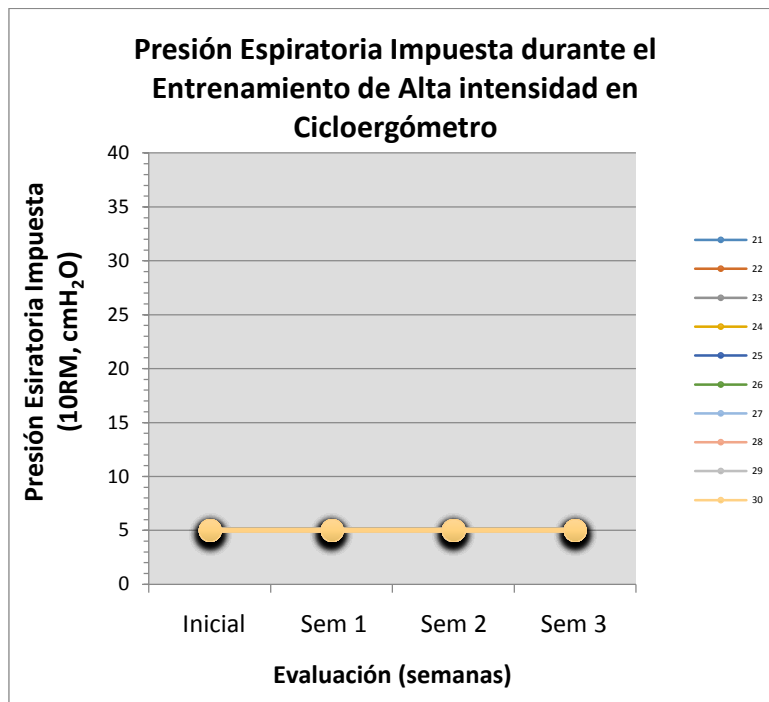


**FIGURA 24**



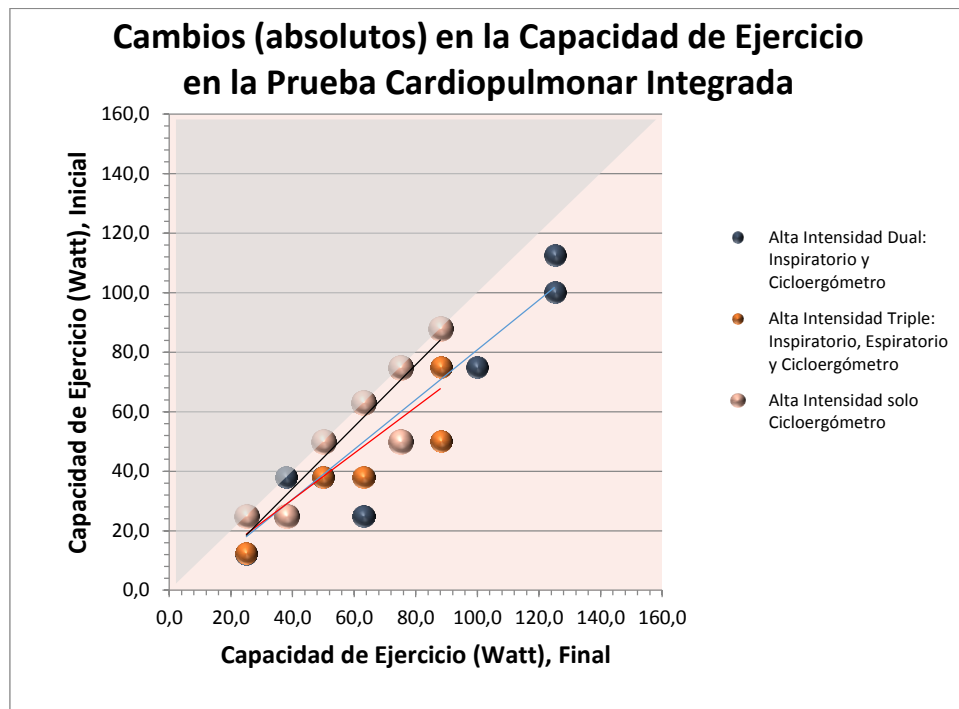
**Leyenda de Figura 24.** Gráfico de dispersión en la cual se ponen de manifiesto los valores individuales de la Presión Espiratoria Máxima tolerada (en términos de  $\text{cmH}_2\text{O}$ ) durante las tres semanas de entrenamiento de alta intensidad dual.

**FIGURA 25**



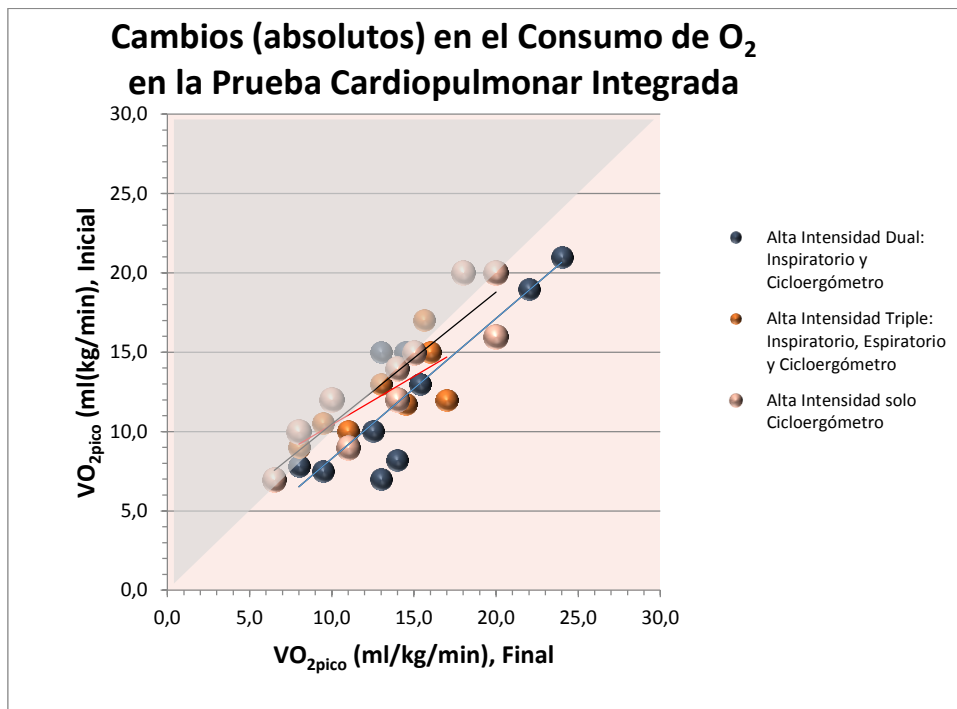
**Leyenda de Figura 25.** Gráfico de dispersión en la cual se enseñan los valores individuales de la Presión Espiratoria Impuesta (en términos de cmH<sub>2</sub>O) durante las tres semanas de entrenamiento de alta intensidad en cicloergómetro.

**FIGURA 27**



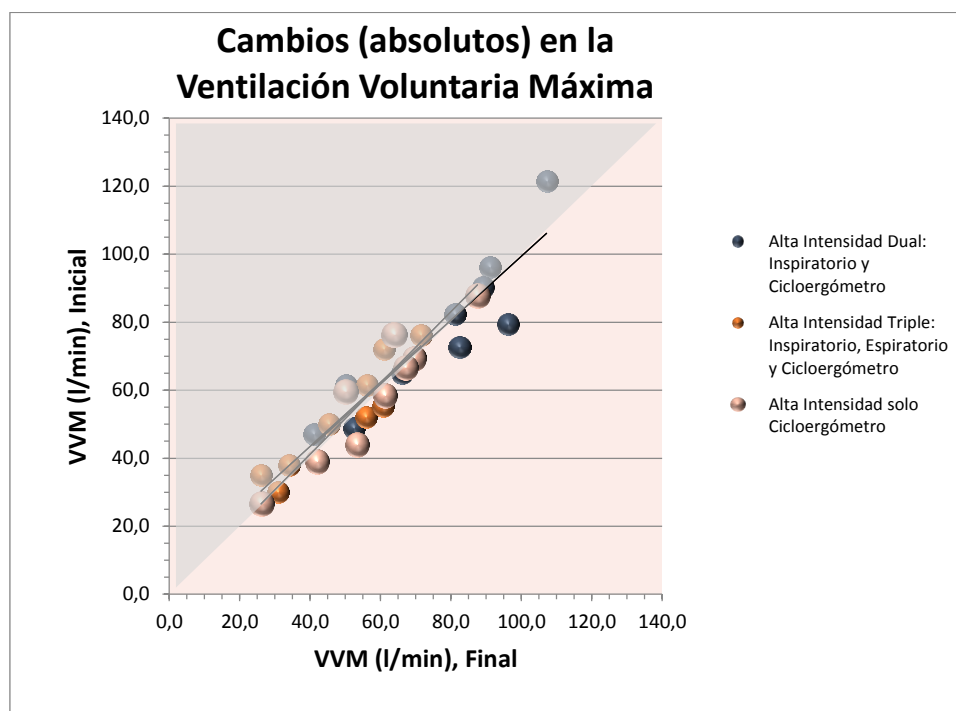
**Leyenda de Figura 27.** Gráfico de dispersión que muestra las mediciones individuales de la Capacidad de Ejercicio estimada mediante trabajo tolerado (expresado en Watts) al inicio y al final del entrenamiento.

**FIGURA 28**



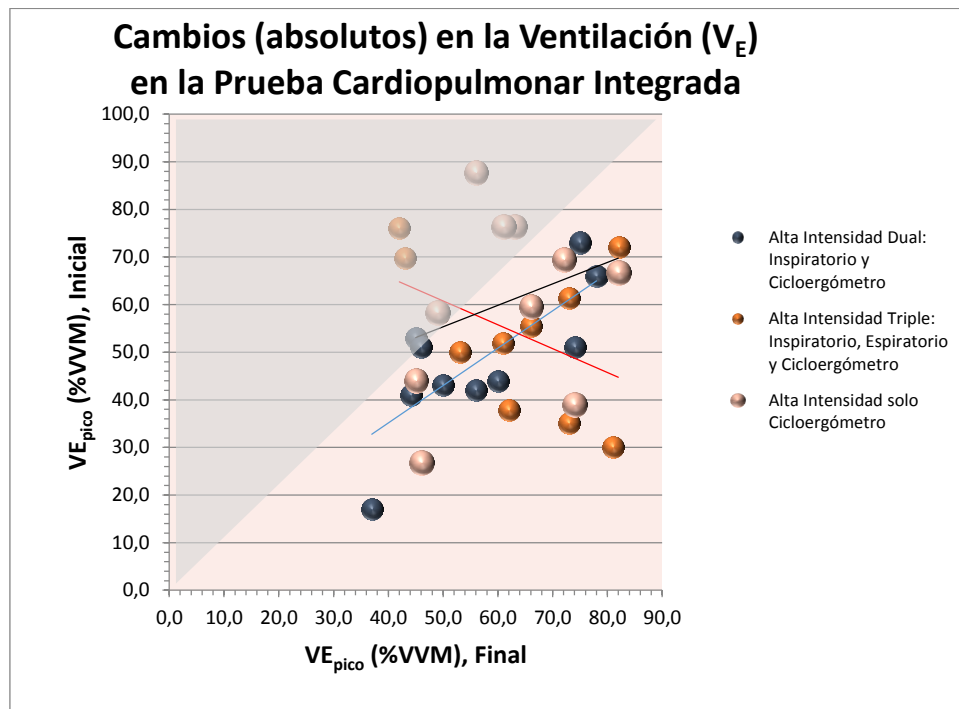
**Leyenda de Figura 28.** Gráfico de dispersión que da a conocer las mediciones individuales en el Consumo de Oxígeno (expresado en ml/kg/min) al y al final del entrenamiento.

**FIGURA 29**



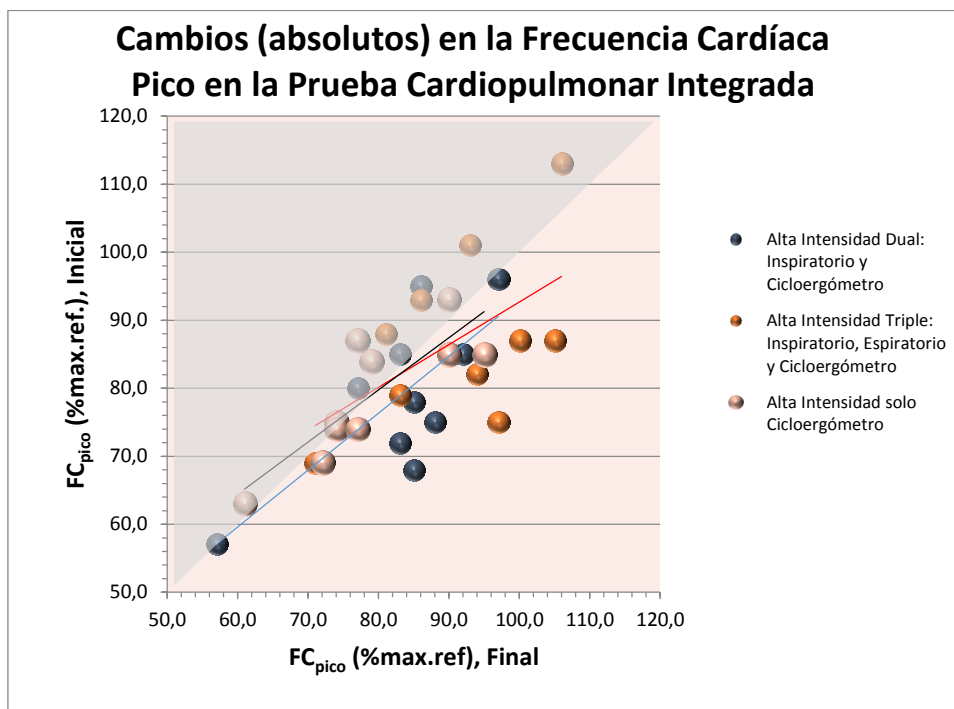
**Leyenda de Figura 29.** Gráfico de dispersión que pone a la vista las mediciones individuales en la Ventilación Voluntaria Máxima (expresada en L/min) al inicio y al final del entrenamiento.

**FIGURA 30**



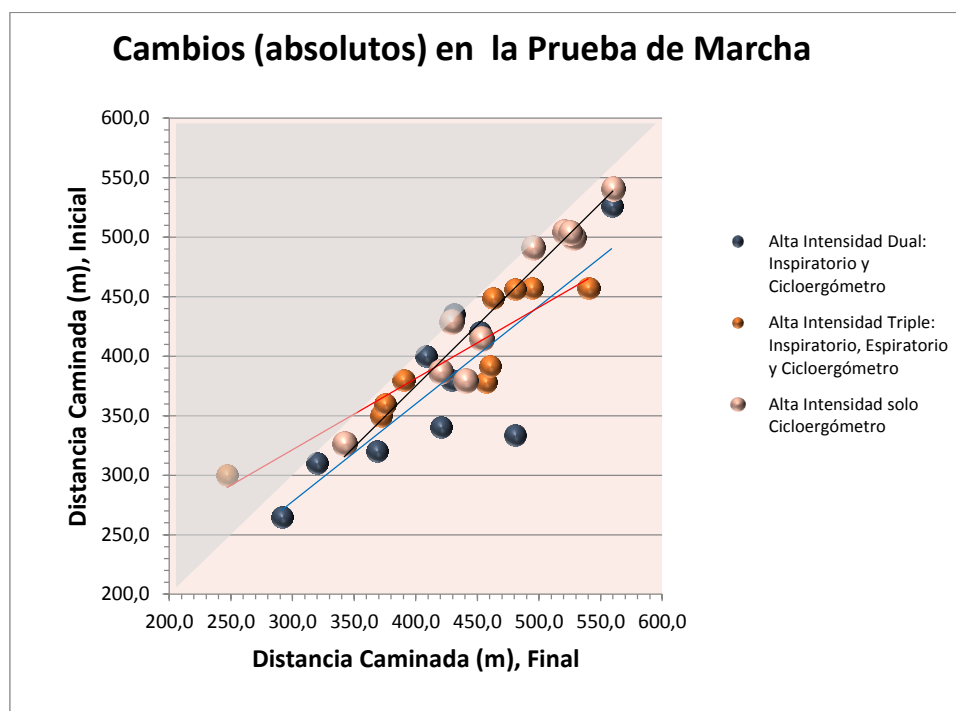
**Leyenda de Figura 30.** Gráfico de dispersión que explica los valores individuales en la Ventilación (expresada como porcentaje de la VVM) al inicio y al final del entrenamiento.

**FIGURA 31**



**Leyenda de Figura 31.** Gráfico de dispersión que expone los valores individuales de Frecuencia Cardíaca Pico durante la Prueba Cardiopulmonar integrada (en términos de % de Referencia) al inicio y al final del entrenamiento.

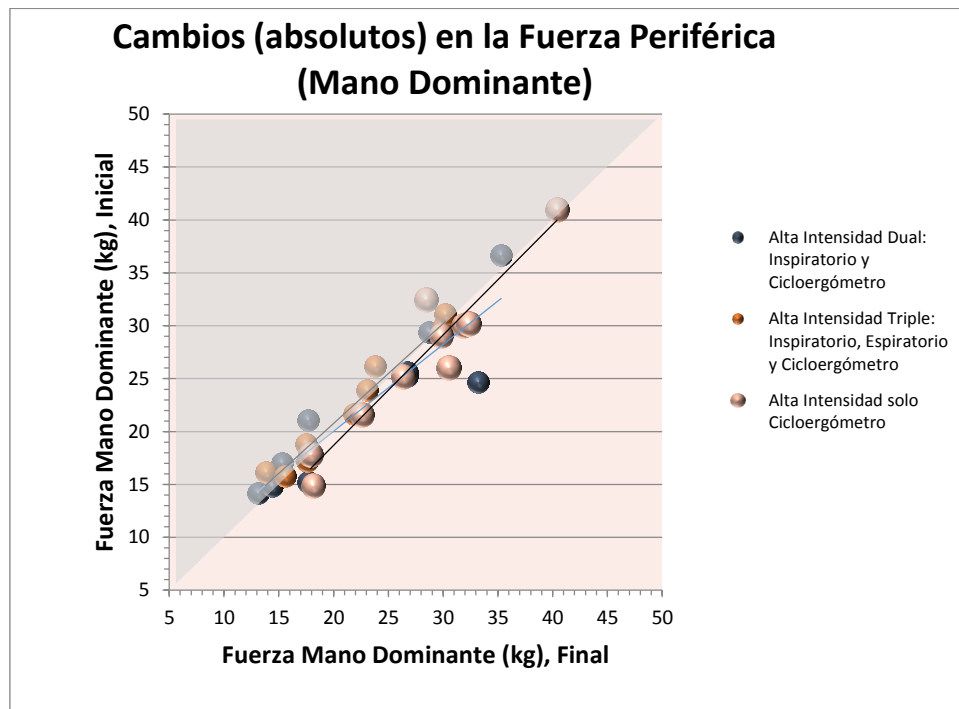
**FIGURA 33**



**Leyenda de Figura 33.** Gráfico de dispersión que presenta las mediciones individuales de la Distancia caminada en la prueba de marcha de 6 minutos (expresada en metros) al inicio y al final del entrenamiento.

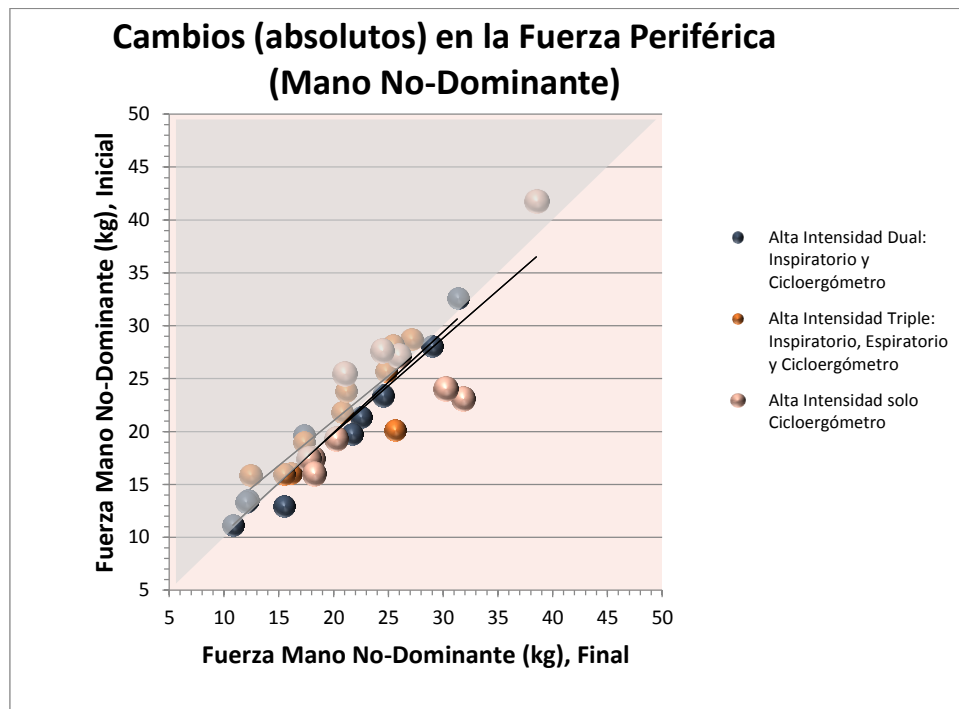


**FIGURA 34**



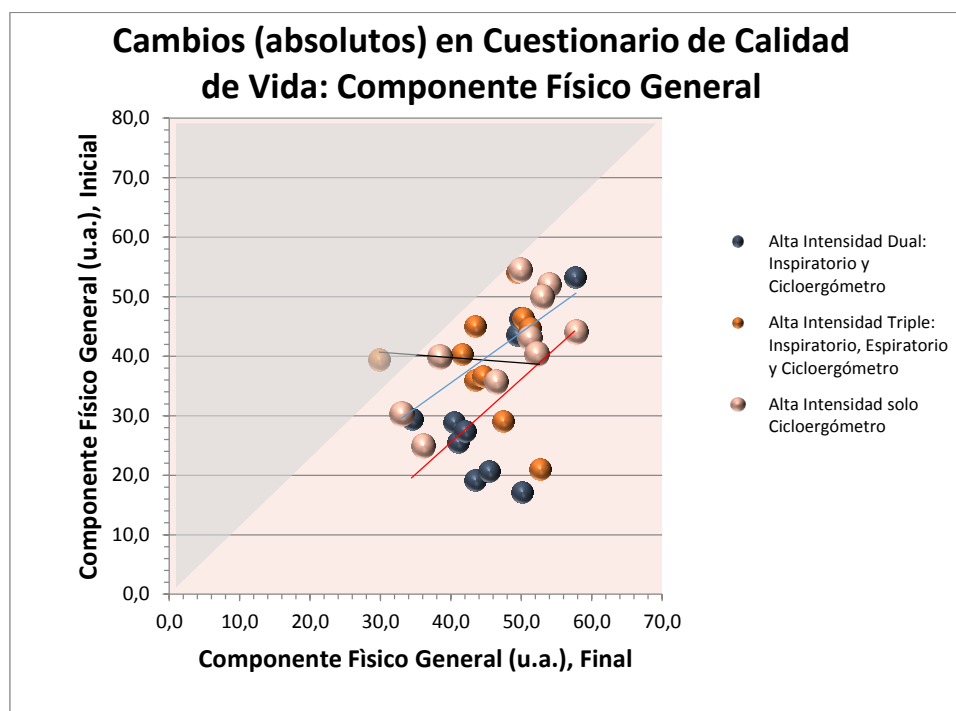
**Leyenda de Figura 34.** Gráfico de dispersión en el cual se muestran los valores individuales de la Fuerza de Músculos Periféricos (en términos de fuerza de la Mano Dominante en Kg al inicio y al final del entrenamiento).

**FIGURA 35**



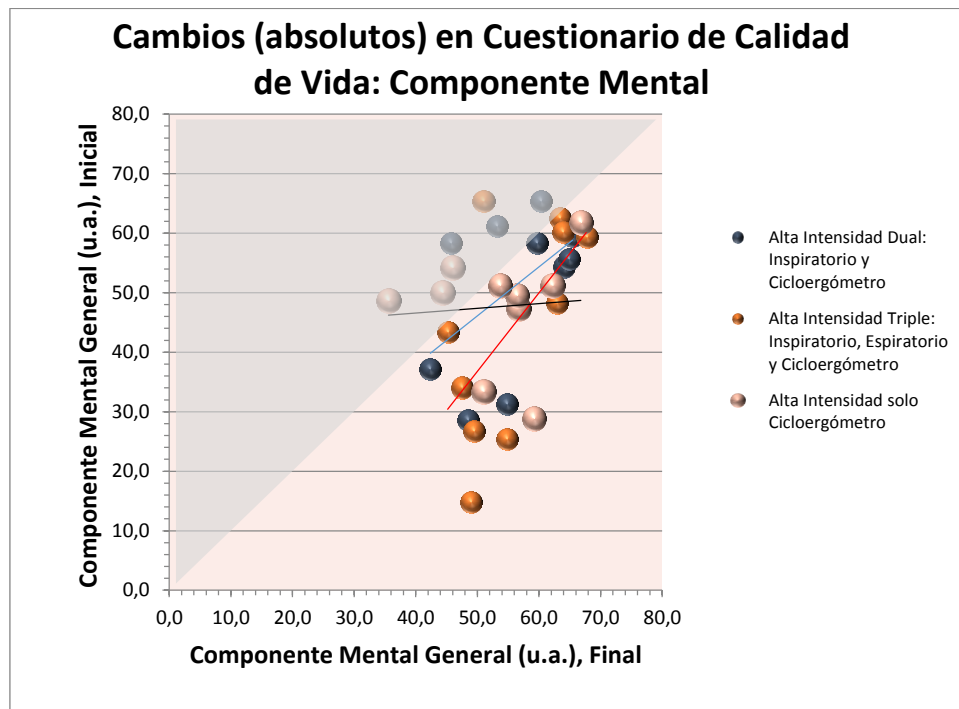
**Leyenda de Figura 35.** Gráfico de dispersión que muestra las mediciones individuales de la Fuerza de Músculos Periféricos estimada mediante fuerza prensil de la Mano no-dominante (expresada en Kg) al inicio y al final del entrenamiento.

**FIGURA 36**



**Leyenda de Figura 36.** Gráfico de dispersión en el cual se muestran los valores individuales en Calidad de Vida (en términos de Componente físico del Cuestionario SF-36) al inicio y al final del entrenamiento.


**FIGURA 37**



**Leyenda de Figura 37.** Gráfico de dispersión que muestra la Calidad de Vida (estimada mediante el componente resumen mental del SF-36) al inicio y al final del entrenamiento.


# ANEXOS

## ANEXO 1



**fcv**  
fundación  
cardiovascular de  
colombia

**EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN  
ADULTOS MAYORES CON DIAGNÓSTICO  
DE ENFERMEDAD PULMONAR  
OBSTRUCTIVA CRÓNICA**



**10 años**  
ALAT

**Diana Cáceres RN, MSc<sup>1,2,3,4</sup>, Clara Domínguez RN<sup>1,2,4</sup>, Mauricio Orozco-Levi MD, PhD<sup>1,2,3,4,5</sup>.**

(1) Servicio de Neumología- FCV. Floridablanca, Santander. (2) Unidad de Investigaciones- FCV (3) CEXS-Universidad Pompeu Fabra, Barcelona, (4) Grupo de Investigación EMICON-COLCIENCIAS, (5) CIBER de Enfermedades Respiratorias, ISCIII, España.

**INTRODUCCIÓN**

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica es una enfermedad con una importante carga a nivel mundial reflejada en la suma de años perdidos debido a su mortalidad prematura y a los años vividos en discapacidad ajustados por la gravedad de la enfermedad; igualmente se sabe que tiene un gran impacto en la calidad de vida relacionada con la salud de quienes la padecen. En países de medios y bajos ingresos esta información es muy poco conocida, por lo anterior se planteó un trabajo que evaluó la calidad de vida de pacientes con EPOC a través del instrumento SF-36 versión en español para Colombia (SF-36 v2).

**MATERIALES Y MÉTODOS**

Estudio de corte transversal descriptivo realizado en 40 pacientes con diagnóstico de EPOC de moderado a muy severo, que asistieron al servicio de consulta externa por Neumología durante los meses de febrero y marzo de 2015. El SF-36 v2 fue autodilucidado por todos los participantes, previa firma del consentimiento informado. La base de datos fue digitada en QualityMetric Health Outcomes™ Scoring Software 4.0 y posteriormente procesada en Stata V14.

**RESULTADOS**

La edad media fue 73 (DE ± 8.4) años. El 70% (28/40) pertenecían al sexo masculino; 82.5% (33/40) residían en la ciudad de Bucaramanga. En relación a la escolaridad el 77.5% de los pacientes reportaron un nivel de educación básica. Con respecto a la posible etiología de su enfermedad se confirmó el tabaquismo en el 80% (32/40); el 37.5% (15/40) presentó EPOC severo y en menor proporción se encontró el diagnóstico de EPOC muy severo 12.5% (5/40). Las dimensiones de función física, rol físico, dolor corporal, salud general y vitalidad presentaron valores promedio inferiores a 50. Por otra parte las dimensiones como funcionamiento social, rol emocional y salud mental presentaron valores que superaron este valor.

**Tabla 1:** Promedio de las subescalas del SF-36 v2

Subescala	Media	DE
Función física	44	26.05
Rol físico	44.38	44.03
Dolor corporal	49.55	29.33
Salud general	45.35	19.60
Vitalidad	45.31	22.32
Funcionamiento social	67.81	28.71
Rol emocional	66.66	46.53
Salud mental	61.87	20.99

**Tabla 2.** Evaluación de las subescalas de calidad de vida según la severidad del EPOC.

Subescala	EPOC Moderado		EPOC Severo / muy Severo	
	Media	DE	Media	DE
Función física	48.75	26.79	39.24	25.03
Rol físico	40	43.97	48.75	44.77
Dolor corporal	44.85	29.36	54.25	29.26
Salud general	47.45	20.04	43.25	19.43
Vitalidad	52.18	20.60	38.43	22.33
Funcionamiento social	72.5	27.68	63.12	29.65
Rol emocional	80	41.03	53.33	48.84
Salud mental	69.5	19.45	54.25	20.08

**CONCLUSIONES**

Los pacientes con EPOC mostraron una disminución en la calidad de vida comparado con los valores de referencia en población en general en sus dos componentes: físico y mental, ratificando el impacto que tiene esta enfermedad en todas subescalas que componen este constructo, especialmente en el componente físico.

Subvencionado parcialmente por Proyecto INNOTORIO, COLCIENCIAS contrato 744-2013, código 656656933786.

## ANEXO 2



**fcv**  
fundación  
cardiovascular de  
colombia

**EFFECTOS DE UN ENTRENAMIENTO CORTO  
DE ALTA INTENSIDAD EN LA CALIDAD DE  
VIDA DE PACIENTES CON ENFERMEDAD  
PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA.**



**10 años**  
ALAT  
Asociación Latinoamericana de  
Enfermedades Respiratorias

**Diana Cáceres RN, MSc<sup>1,2,3,4</sup>, Zayne Roa RN, MSc<sup>2</sup>, Javier Carreño PT<sup>2</sup>, Alba Ramirez-Sarmiento PT PhD<sup>1,2,4</sup>, Mauricio Orozco-Levi MD, PhD<sup>1,2,3,4,5</sup>.**

(1) Servicio de Neumología- FCV. Floridablanca, Santander. (2) Unidad de Investigaciones- FCV (3) CEXS-Universidad Pompeu Fabra, Barcelona, (4) Grupo de Investigación EMICON-COLCIENCIAS (5) CIBER de Enfermedades Respiratorias, ISCIII, España.

**INTRODUCCIÓN**

Los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) presentan disnea y fatiga las cuales limitan las actividades de su vida diaria, afectando así la calidad de vida relacionada con la salud. El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto en la calidad de vida de un programa de entrenamiento físico general, más respiratorio de alta intensidad en pacientes con diagnóstico de EPOC.

**MATERIALES Y MÉTODOS**

Ensayo clínico aleatorizado con 30 pacientes con EPOC en estadio de moderado a severo, quienes fueron asignados de manera aleatoria a tres grupos de entrenamiento: [1] General (G), [2] General + Inspiratorio (GI), y [3] General + Inspiratorio + Espiratorio (GIE). El enmascaramiento se mantuvo con la realización de sesiones individuales de entrenamiento muscular respiratorio con la válvula Orygen Dual® (5 series de 10 respiraciones) y entrenamiento general, definido como cargas interválicas de máxima intensidad en bicicleta durante 30 minutos. En total, el entrenamiento implicó 7-8 horas en 3 semanas. El estudio contó con aprobación del comité de ética de la institución y consentimiento informado por escrito. Se realizó evaluación pre- y post-entrenamiento, con el test de marcha de 6 minutos y el SF-36 V2 en español, este último fue autodilucidado. Se realizó análisis por intención de tratamiento, se aplicaron pruebas ANOVA y  $\chi^2$  para evaluar la homogeneidad de las características de interés por grupos de intervención pre-intervención y prueba t student pareada para evaluar los puntajes del sf\_36 pre y post-intervención.

**RESULTADOS**

Todos los pacientes completaron el esquema de entrenamiento. No se encontró diferencias estadísticamente significativas entre las variables de interés al inicio del estudio por los grupos de intervención. Todos los grupos mostraron cambios en la calidad de vida. (Tabla 1). Se encontró una mejora significativa en calidad de vida en 5 de las 8 sub escalas del SF-36 v2 en los grupos que recibieron entrenamiento respiratorio.

**Tabla 1.** Cambios en las subescalas de calidad de vida en los diferentes grupos de intervención.


SUBESCALAS DEL CUESTIONARIO SF-36 v2	Pre- x±SD	Post- x±SD	Valor p
<b>ALTAS INTENSIDADES INSPIRATORIO + GENERAL</b>			
Función física	33±7,5	42±7,4	0,0009
Rol físico	32±14,5	52,7±11,4	0,002
Dolor corporal	38±13,9	47,1±9,1	0,018
Salud general	39,1±10,9	47,8±9,1	0,065
Vitalidad	46,7±10,2	57,6±8	0,005
Función social	40,8±9,5	50,3±10,6	0,040
Rol emocional	43,6±20,2	52±9,4	0,111
Salud mental	48,8±9,5	52,7±9,9	0,309
<b>ALTAS INTENSIDADES INSPIRATORIO + ESPIRATORIO + GENERAL</b>			
Función física	34,4±7,2	43,4±6,3	0,002
Rol físico	40,1±14,9	45,5±15,9	0,394
Dolor corporal	44,5±11	50,3±9,2	0,122
Salud general	40,6±8,6	49,5±6,6	0,001
Vitalidad	42,8±12,5	54,4±9,2	0,002
Función social	43,8±12,5	56,3±3,2	0,009
Rol emocional	40,9±20,2	50,6±11,7	0,226
Salud mental	41,5±11,6	50,9±10,4	0,002
<b>PLACEBO INSPIRATORIO + ALTA INTENSIDAD GENERAL</b>			
Función física	41,8±11	45,1±5,7	0,317
Rol físico	41±17,4	50,9±12	0,111
Dolor corporal	43,2±12,9	50±10,5	0,0421
Salud general	43,5±4,9	47,6±8,1	0,020
Vitalidad	44,3±5,6	52,6±5,9	0,000
Función social	49,8 ±11,6	50,8±9,2	0,836
Rol emocional	47,8 ±17,6	52±9,4	0,560
Salud mental	42,8±8,2	50,9 ±10,2	0,010

**CONCLUSIONES**

El entrenamiento corto de alta intensidad general más respiratorio, mejora la calidad de vida de los pacientes con EPOC tanto en su componente emocional como físico el cual presentó un mayor incremento en los grupos que recibieron entrenamiento respiratorio.


Subvencionado parcialmente por Proyecto INNOTORIO, COLCIENCIAS contrato744-2013, código656658933786.

## ANEXO 3



**fcv**  
fundación  
cardiovascular de  
colombia

**INVENCIÓN Y VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE  
NEBULIZACIÓN DE FÁRMACOS CON FRACCIÓN  
INSPIRADA DE OXÍGENO CONTROLADA: EL  
DISPOSITIVO "CONTROLIZER".**



**10 años  
ALAT**

Mauricio Orozco-Levi MD, PhD<sup>1,2,3,4,5</sup>, Alba Ramírez-Sarmiento PT PhD<sup>1,2,4</sup>, Camilo Pizarro MD<sup>6</sup>, Leonardo Rodríguez EE<sup>7</sup>, Sarmiento Eugenio ID<sup>7</sup>, Diana Cáceres RN, MSc<sup>1,2,3,4</sup>, Ángela Espitia PT<sup>1</sup>, Joaquín Gea MD PhD<sup>6</sup>, Víctor Castillo MD<sup>6</sup>.

(1) Servicio de Neumología- FCV. (2) Unidad de Investigaciones- FCV (3) CEXS-Universidad Pompeu Fabra, Barcelona. (4) Grupo de Investigación EMICON-COLCIENCIAS. (5) CIBER de Enfermedades Respiratorias, ISCIII, España. (6) Unidad de Cuidados Intensivos- FCV. (7) Dirección de ingeniería y arquitectura hospitalaria. (8) Servicio de Neumología- Hospital del Mar, Barcelona, España.

**INTRODUCCIÓN**

La nebulización de medicamentos para su administración por vía inhalada es una estrategia común de tratamiento respiratorio. El oxígeno presurizado es uno de los gases más utilizados para generar esa nube en las cazoletas de micronebulización. Uno de sus efectos perjudiciales más comunes es la "hiperoxia". No existe, un sistema que permita nebulizar soluciones y fármacos utilizando el oxígeno como propelente, y que incluya simultáneamente un control preciso de la dosis de este gas excepto en sistemas de ventilación mecánica invasiva.


**OBJETIVO:** Consolidar el análisis, diseño, innovación y desarrollo de un sistema integrado de micronebulización y control preciso de la fracción inspirada de oxígeno.

**MATERIALES Y MÉTODOS**

Se incluyeron dos elementos, el primero basado en el principio venturi para mezclar de forma regulada aire y oxígeno. El segundo elemento se basó en un sistema de cazoleta para nebulizar soluciones (suero fisiológico o fármacos). Los dos elementos del sistema se dispusieron "en serie" para controlar de forma precisa la fracción inspirada de oxígeno mientras se nebulizan los fármacos. Se seleccionó el diseño mediante validación de precisión, estabilidad y reproducibilidad de funcionamiento.

**RESULTADOS**


Se obtuvo un modelo definitivo de ControlIZER irrompible, liviano, sólido, y fácil de armar y desarmar. Se utilizaron materiales plásticos según las normativas de bioseguridad en humanos. El flujo de 6-10 l/min permitió obtener el comportamiento físico requerido. Cuando se utilizó oxígeno absoluto como propelente, el dispositivo permite una mezcla precisa y estable con fracción inspirada de oxígeno entre el 30-100% en su extremo de salida. Cuando se utilizó aire comprimido, la fracción inspirada de oxígeno fue siempre equivalente al 21%. Se evaluaron la seguridad clínica y las percepciones de los voluntarios (sanos y enfermos hospitalizados) mediante mediciones fisiológicas y escalas psicométricas.



**Figura 2:** Aspecto general del Controlizer.

**CONCLUSIONES**

El presente estudio es resultado de interacción universidad-industria-estado, dando como resultado un dispositivo llamado CONTROLIZER que es suficiente, cómodo y útil para administrar fármacos nebulizados disminuyendo el riesgo de hipercapnia e hiperoxia secundarias.



**Figura 1:** Paciente haciendo uso del primer prototipo del Controlizer.

Subvenciones: Financiado parcialmente por Convenio SENA-FCV 453-2012, Plan de Fortalecimiento Institucional, COLCIENCIAS 734-2013 y Proyecto de Exención de Impuestos COLCIENCIAS Contrato 656624037813-2013



## ANEXO 4



**fcv**  
Fundación  
cardiovascular de  
Colombia

**INVENCIÓN Y VALIDACIÓN PERCEPTUAL DE UN DISPOSITIVO PORTÁTIL PARA VIBRACIÓN DE ALTA FRECUENCIA Y ENTRENAMIENTO MUSCULAR DEL SISTEMA RESPIRATORIO: "TRIBURTER".**



**10 CONGRESO  
ALAT**

Alba Ramírez-Sarmiento PT PhD<sup>1,2,3</sup>, Ángela Espitia PTg<sup>1</sup>, María Fernanda Saavedra MD<sup>1</sup>, Diana Cáceres RN, MSc<sup>1,2,3,4</sup>, Melisa Mogollón MD<sup>1</sup>, Olga Nova PT<sup>1</sup>, Durlley Carvajal PT<sup>1</sup>, Leonardo Rodríguez EE<sup>5</sup>, Norma Serrano MD, MSc<sup>2</sup>, Camilo Pizarro MD<sup>6</sup>, Mauricio Orozco-Levi MD, PhD<sup>1,2,3,4,7</sup>,

(1) Servicio de Neumología- FCV, (2) Unidad de Investigaciones- FCV, (3) Grupo de Investigación EMICON-COLCIENCIAS, (4) CEXS-Universidad Pompeu Fabra, Barcelona, (5) Dirección de ingeniería y arquitectura hospitalaria, (6) Unidad de Cuidados Intensivos FCV, (7) CIBER de Enfermedades Respiratorias, ISCIII, España.

**INTRODUCCIÓN**

Los dispositivos vibratorios para la terapia respiratoria facilitan la eliminación de las secreciones bronquiales. Un sistema portátil de burbujeo hidráulico podría aportar ventajas respecto a los existentes. El presente estudio describe la invención y evaluación en humanos de un nuevo dispositivo médico denominado con el acrónimo TriBURTER: "TRiple" efecto, "BURbujeo" y "TERapia Respiratoria"

**MATERIALES Y MÉTODOS**

Se conceptualizó, diseñó y construyó un dispositivo compuesto de: (a) un receptáculo de líquidos; (b) un sistema de circuitos inspiratorio y espiratorio aislados, con válvulas unidireccionales de apertura umbral; y (c) una tubuladura de inmersión en líquido conectada al circuito espiratorio. (Figura 1). La evaluación de los aspectos perceptuales y seguridad del uso del dispositivo se realizó en pacientes e individuos sanos.

**RESULTADOS**

El burbujeo actúa como incentivo visual y auditivo durante la realización de la espiración. Las dos válvulas unidireccionales colocadas en circuito inspiratorio y espiratorio, respectivamente, imponen una carga de presión en cada fase. Los efectos son: Facilitar la movilización de secreciones bronquiales, inducir entrenamiento de músculos inspiratorios y espiratorios. El dispositivo puede ser usado supervisado o autoadministrado. Los materiales plásticos cumplen con las normativas de bioseguridad para ser utilizados en seres humanos.



**Figura 1:** Aspecto general del TriBURTER. Se muestran los ocho componentes principales definidos como (a) receptáculo de agua o soluciones líquidas de mayor densidad; (b) cámara espiratoria y aperturas de fuga; (c) circuito inspiratorio; (e) conexión a boquilla; (f) circuito común inspiratorio y espiratorio; (g) válvula antireflujo espiratoria; (h) tubuladura de inmersión en líquido.






**Figura 2:** Pacientes haciendo uso del primer prototipo del TriBURTER.

**CONCLUSIONES**


TriBURTER es un dispositivo innovador para la terapia respiratoria que induce vibración bronquial y sobrecarga de los músculos espiratorios e inspiratorios. Puede ser útil en el tratamiento de enfermedades respiratorias facilitando el drenaje de secreciones bronquiales e induciendo efecto entrenamiento de los músculos respiratorios, que puede ser aplicado tanto en ámbito ambulatorio como domiciliario u hospitalario.

Financiado parcialmente por Convenio SENA-FCV 452-2012; Plan de Fortalecimiento Institucional, COLCIENCIAS 734-2013.

# ANEXO 5



**INNOVACIÓN EN EL ENTRENAMIENTO DE PACIENTES CON EPOC BASADO EN ALTA INTENSIDAD Y CORTA DURACIÓN “INNOTORIO”: UN ESTUDIO ALEATORIZADO, CONTROLADO CON PLACEBO.**



**Diana Cáceres RN, MSc<sup>1,2,3,4</sup>, Alba Ramírez-Sarmiento PT PhD<sup>1,2,4</sup>, Javier CarreñoPT<sup>1,2</sup>, Angela Espitia PT<sup>1</sup>, Clara Domínguez RN<sup>2</sup>, Melisa Mogollón MD<sup>1</sup>, Ester Marco<sup>5,6,7</sup>, Joaquín Gea<sup>5,6,7</sup>, Mauricio Orozco-Levi MD, PhD<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>.**

(1) Servicio de Neumología- FCV. Floridablanca, Santander, (2) Unidad de Investigaciones- FCV (3) CEXS-Universidad Pompeu Fabra, Barcelona, (4) Grupo de Investigación EMICON-COLCIENCIAS, (5) Grupo de Investigación en Rehabilitación IMIM, (6) Universidad Autónoma de Barcelona, (7) CIBER de Enfermedades Respiratorias, ISCIII, España.

### INTRODUCCIÓN

La debilidad y fatigabilidad de los músculos respiratorios se asocian al deterioro clínico de pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Estos músculos pueden responder ante cargas externas de entrenamiento y recuperar su función. El objetivo del presente estudio fue **INNOVAR** mediante el diseño y aplicación de un nuevo entrenamiento muscular respiratorio basado en **ALTA (MÁXIMA) INTENSIDAD Y MUY CORTA DURACIÓN**

### MATERIALES Y MÉTODOS

Se seleccionaron 35 pacientes con EPOC, asignados a tres grupos de entrenamiento: (1) General (G), (2) General + Inspiratorio (GI), y (3) General + Inspiratorio + Espiratorio (GIE). Los pacientes fueron evaluados (pre- y post-entrenamiento, mediante pruebas multidimensionales generales y específicas. El entrenamiento muscular respiratorio se realizó con la válvula Orygen Dual® (5 series de 10 respiraciones) ante cargas máximas. El entrenamiento general fue definido como cargas interválicas de máxima intensidad en bicicleta durante 30 minutos. En total, el entrenamiento implicó solo 7-8 horas en 3 semanas.

### RESULTADOS

El nuevo entrenamiento indujo mejoría funcional en todos los pacientes. Se observó un efecto de valor añadido cuando se utilizó el esquema combinado, en donde los beneficios del entrenamiento de alta intensidad triple (GIE) son mayores que el doble (GI) y mayor que el sencillo (G). La capacidad de ejercicio general mejoró en términos de 6mWT (distancia) en 50% de los pacientes, y en términos de cicloergometría (Watts) en 60% de los pacientes. No se presentaron eventos adversos de interés.

Subvencionado parcialmente por Proyecto INNOTORIO, COLCIENCIAS contrato744-2013, código656656933786.

### Tabla 1: cambios funcionales inducidos por el entrenamiento de alta intensidad en tres modalidades de combinación.


TIPO DE ENTRENAMIENTO DE ALTA INTENSIDAD	Pre-Entrenamiento	Post-Entrenamiento	Diferencia
<b>COMBINACIÓN 3 ENTRENAMIENTO ALTA INTENSIDAD: VÁLVULA INSPIRATORIA + ESPIRATORIA + GENERAL</b>	x±SD (max-min)	x±SD (max-min)	Valor p
P <sub>Imax</sub> (P <sub>Imax</sub> ), %ref	84±14 (106-61)	110±17 (132-4-81,7)	<0,01
P <sub>Imax</sub> , cmH <sub>2</sub> O	17±13 (40-5)	66±34 (125-40)	<0,001
PE <sub>max</sub> (PE <sub>max</sub> ), %ref	78±26 (116-44)	100±42 (160-9-51,8)	0,14
PE <sub>max</sub> , cmH <sub>2</sub> O	5±0 (5-5)	15±10 (35-5)	<0,01
Watt, %ref (°)	38±20 (13-75)	56 ± 25 (25-88)	<0,05
VO <sub>2peak</sub> , %ref (°)	93±62 (200-23)	99±94 (203-21)	0,8
VO <sub>2peak</sub> , ml/kg/min (°)	12±2 (10-15)	14±3 (10-17)	<0,05
6mWT, distancia (m) (°)	421±42 (378-457)	488±39 (372-540)	<0,001
6mWT, %ref (°)	91±16 (122-57)	99±22 (128-47)	0,34
<b>COMBINACIÓN 2 ENTRENAMIENTO ALTA INTENSIDAD: VÁLVULA INSPIRATORIA + GENERAL</b>	x±SD (max-min)	x±SD (max-min)	Valor p
P <sub>Imax</sub> (P <sub>Imax</sub> ), %ref	78±21 (115-55)	101±29 (163-2-69,9)	<0,05
P <sub>Imax</sub> , cmH <sub>2</sub> O	19±20 (58-5)	84±45 (146-40)	<0,001
PE <sub>max</sub> (PE <sub>max</sub> ), %ref	61±15 (87-38)	71±15 (99-4-51)	0,17
PE <sub>max</sub> , cmH <sub>2</sub> O	5±0 (5-5)	5±0 (5-5)	ND
Watt, %ref (°)	57±39 (12-113)	77±40 (25-125)	0,14
VO <sub>2peak</sub> , %ref (°)	54±13 (73-33)	66±25 (130-39)	0,17
VO <sub>2peak</sub> , ml/kg/min (°)	12±6 (7-21)	15±8 (8-24)	0,14
6mWT, distancia (m) (°)	369±64 (295-526)	428±85 (291-559)	0,05
6mWT, %ref (°)	79±16 (107-56)	88±16 (110-65)	0,26
<b>COMBINACIÓN 1 ENTRENAMIENTO ALTA INTENSIDAD: VÁLVULA PLACEBO + GENERAL</b>	x±SD (max-min)	x±SD (max-min)	Valor p
P <sub>Imax</sub> (P <sub>Imax</sub> ), %ref	82±28 (119-40)	78±38 (117,8-39,8)	0,7
P <sub>Imax</sub> , cmH <sub>2</sub> O	5±0 (5-5)	5±0 (5-5)	ND
PE <sub>max</sub> (PE <sub>max</sub> ), %ref	70±23 (113-40)	72±23 (117,5-41,2)	0,8
PE <sub>max</sub> , cmH <sub>2</sub> O	5±0 (5-5)	5±0 (5-5)	ND
Watt, %ref (°)	38±14 (25-50)	54±19 (38-75)	<0,01
VO <sub>2peak</sub> , %ref (°)	55±19 (89-19)	53±25 (108-17)	0,80
VO <sub>2peak</sub> , ml/kg/min (°)	14±5 (9-20)	12±5 (8-20)	0,24
6mWT, distancia (m) (°)	421±55 (380-500)	460±47 (342-528)	<0,05
6mWT, %ref (°)	95±16 (120-75)	101±16 (125-78)	0,4

Abreviaturas: P<sub>Imax</sub> (P<sub>Imax</sub>) Fuerza de músculos respiratorios (presión inspiratoria máxima) P<sub>Imax</sub> Presión máxima tolerada ante 10 inspiraciones consecutivas; PE<sub>max</sub> (PE<sub>max</sub>) Fuerza de músculos respiratorios (presión espiratoria máxima); PE<sub>max</sub> Presión máxima tolerada ante 10 espiraciones consecutivas; Watt Carga; VO<sub>2peak</sub> Consumo pico de oxígeno; 6mWT Test de marcha de seis minutos; (°) Datos correspondientes al subgrupo de pacientes respondedores.


### CONCLUSIONES

La innovación terapéutica con esquema de ENTRENAMIENTO DE ALTA INTENSIDAD es factible, segura, bien tolerada y disminuye el tiempo necesario de tratamiento. Su eficacia como aumento de fuerza y resistencia es muy alta y equivalente a esquemas de mayor duración. Los esquemas de entrenamiento combinado con músculos respiratorios ofrecen valor añadido ante el entrenamiento general únicamente.

## ANEXO 6



**DISFUNCIÓN MUSCULAR RESPIRATORIA EN  
PACIENTES LLEVADOS A CIRUGÍA  
CARDIOVASCULAR: UN FACTOR DE RIESGO DE  
COMPLICACIONES Y SECUELAS  
POSTOPERATORIAS AL ALTA**



Diana Cáceres RN, MSc<sup>1,2,3,4</sup>, Karenth Meneses MD<sup>5</sup>, Clara Domínguez RN<sup>1,2,4</sup>, Alba Ramírez-Sarmiento PT PhD<sup>1,2,4</sup>, Anderson Bermón MD, MSc<sup>2</sup>, Antonio Figueredo MD<sup>6</sup>, MBA<sup>6</sup>, Mauricio Orozco-Levi MD, PhD<sup>1,2,3,4,7,8</sup>.

(1) Servicio de Neumología- FCV, Floridablanca, Santander, (2) Unidad de Investigaciones- FCV (3) CEXS-Universidad Pompeu Fabra, Barcelona, (4) Grupo de Investigación EMICON-COLCIENCIAS, (5) Universidad Autónoma de Bucaramanga (6) Servicio de Cirugía Cardiovascular-FCV, (7) Universidad de Santander, (8) CIBER de Enfermedades Respiratorias, ISCIII, España.

**INTRODUCCIÓN**

El deterioro de la fuerza y/o resistencia de la Diafragma y Músculos Accesorios de la Inspiración se asocia destete prolongado de la ventilación mecánica e hipoventilación alveolar. La disfunción muscular respiratoria tiene alta prevalencia en pacientes con falla cardíaca crónica. Es posible que exista subestimación de la presencia y gravedad de la disfunción muscular respiratoria en pacientes que son llevados a toracotomía electiva por patología cardiovascular, y que esa disfunción represente un factor de riesgo para las complicaciones postoperatorias.

**MATERIALES Y MÉTODOS**

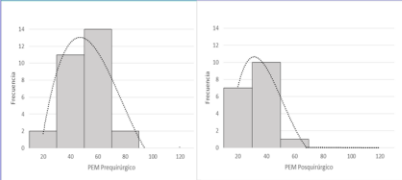
Estudio prospectivo (n=30) con pacientes adultos (62±12 años, 73% varones). Se realizaron mediciones antropométricas, pruebas de funcionalismo respiratorio convencional (espirometría) y pruebas de fuerza muscular respiratoria (inspiratoria: PImax y espiratoria: PEmax) en dos momentos: preoperatorio inmediato (2±1 días pre-cirugía) y postoperatorio mediato (2±1 días, antes del alta).

**RESULTADOS**

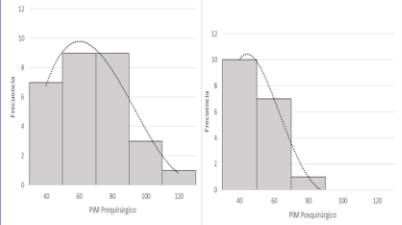
En el pre operatorio la capacidad espirométrica estuvo disminuida en 54% de los casos (35% alteración obstructiva, 19% no-obstructiva; volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) entre 32-76% de los valores de referencia.) y la debilidad inspiratoria y espiratoria fue confirmada en 67% y 100% de los casos, respectivamente. Las complicaciones respiratorias de algún tipo estuvieron presentes en 93% de los casos, (más frecuentes atelectasia y derrame pleural). La presencia de deterioro postoperatorio grave de la PImax incrementó el riesgo de atelectasia en 32% (OR=1,32, IC95% 0,9-1,8; p=0,05). Al alta, el FEV1 fue 29% menor, la capacidad vital forzada (FVC) -32%, la PImax -32% y la PEmax -32% con respecto al valor inicial.

Subvencionado parcialmente por Proyecto INNOTORIO, COLCIENCIAS contrato 744-2013, código 656656933786.

**Figura 1A.** Valores basales de la fuerza muscular inspiratoria y sus cambios tras cirugía cardiovascular. Histogramas de frecuencia para los valores de PImax (en cmH2O) medida antes (prequirúrgico) y después (postquirúrgico).



**Figura 1B.** Valores basales de la fuerza muscular espiratoria y sus cambios tras cirugía cardiovascular. Histogramas de frecuencia para los valores de PEmax (en cmH2O) medida antes (prequirúrgico) y después (postquirúrgico).



**CONCLUSIONES**

Los pacientes llevados a cirugía por enfermedad cardíaca tienen una insospechada disfunción de los músculos respiratorios y periféricos que empeora con la cirugía y hospitalización, y que se asocia a un incremento del riesgo de complicaciones respiratorias.

## ANEXO 7

Inserir número  
Póster

### ROL DEL PROFESIONAL DE ENFERMERIA EN EL MANEJO DEL PACIENTE CON SOPORTE EXTRACORPÓREO: ECMO VENO-VENOSO.

CACERES RIVERA DIANA ISABEL, DOMINGUEZ URREGO CLARA LUCIA  
Fundación Cardiovascular de Colombia



#### INTRODUCCIÓN

Las técnicas de soporte vital extracorpóreo (ECMO) son actualmente herramientas de primera elección en muchos centros del mundo en el tratamiento de la falla respiratoria que no responden al manejo habitual. La introducción de estas técnicas en Latinoamérica se ha visto rezagada a causa de la falta de entrenamiento de los profesionales de enfermería en este tipo de dispositivos. Objetivo: Describir el rol del profesional de enfermería en el manejo de los pacientes con soporte vital extracorpóreo en la unidad de cuidados intensivos de la Fundación Cardiovascular de Colombia.

SISTEMA	CUIDADOS DE ENFERMERIA
RESPIRATORIO	Mantener ventilación pulmonar y parámetros ventilatorios control gasimétricos.
CARDIOVASCULAR	Optimización de volumen y hematocrito, administración de inotrópicos, vigilar perfusión.
NEUROLOGICO	Valoración neurológica estricta, manejo del dolor y sedación.
GASTROINTESTINAL	Optimizar aporte calórico, control y manejo de la glucemia.
TEGUMENTARIO	Vigilancia y sujeción sitios de inserción de las cánulas, prevención de presión.
INMUNOLOGICO	Control de la temperatura, minimizar manipulación de envoltorio.
RENAL	Mantener metas de balanceo acumulados, control de administración de líquidos.
HEMATOLOGICO	Vigilar sangrado, reposición de hemoderivados, manejo de la anticoagulación.
PSICOSOCIAL	Promover rehabilitación, apoyo y evaluación familiar.

Gráfico 1. Cuidados de Enfermería por sistemas para el paciente en ECMO veno-venoso.

#### MÉTODOS

Se describen los cuidados de enfermería empleados en el manejo de los pacientes que han sido soportados en ECMO veno venoso desde el año 2009 según el protocolo institucional.

#### RESULTADOS

Se incluyeron un total de 20 pacientes. 12 hombres y 8 mujeres. Sobrevivieron al alta un total de 7 pacientes. El promedio de horas con soporte extracorpóreo fue de 707 horas. La complicación más frecuente el sangrado y su consiguiente poñ transfusión. En promedio se administraron 35 unidades de GRIE por paciente. 12 pacientes presentaron infección nosocomial. Solo 2 pacientes presentaron úlcera por presión. 19 pacientes requirieron de soporte Inotrópico.

#### CONCLUSIONES

El profesional de enfermería de la unidad de cuidados intensivos debe brindar un cuidado Integral al paciente con soporte vital extracorpóreo basado en actividades estandarizadas que permitan realizar una valoración y evaluación continua del paciente. Identificando sus necesidades individuales y de esta manera intervenir oportunamente evitando complicaciones.

#### Referencias

- Annich G, Lynch W, MacLaren G, Wilson J, Berlitz K. Extracorporeal Cardio pulmonary Support in Critical Care. 4th Edition.  
Lov S, Williams L. ECMO specialist training manual. Third Edition.  
Eso patient specific guidelines. Disponible en:  
[http://www.esomst.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=104](http://www.esomst.org/index.php?option=com_content&view=article&id=104)

# BIBLIOGRAFÍA

---

<sup>1</sup> Dubowitz V, Brooke MH. Muscle Biopsy: a modern approach. En: Dubowitz V, Brooke MH, editores. Major problems in neurology. Londres: Saunders; 1973. p. 74-85.

<sup>2</sup> Guyton A, Hall J. Tratado de fisiología médica. 12<sup>a</sup> Edición. España: MacGraw-Hill Interamericana; 1996.

<sup>3</sup> Coronell CG. Disfunción Muscular en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). [Tesis Doctoral]. Barcelona, España: Universitat Pompeu Fabra; 2006.

<sup>4</sup> Blanco ML. Capacidad oxidativa de los músculos respiratorios y periféricos en la EPOC [Tesis Doctoral]. Barcelona, España: Universitat Autònoma de Barcelona; 2003.

<sup>5</sup> Orozco-Levi M. Cambios adaptativos en la estructura subcelular del diafragma humano. Asociaciones con la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). [Tesis Doctoral]. Barcelona, España: Universitat Autònoma de Barcelona; 1995b.

<sup>6</sup> Brooke M, Engel W. The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types: I. Adult male and female. Neurology. 1969; 19 (3): 221-221.

<sup>7</sup> Epstein SK. An overview of respiratory muscle function. Clin Chest Med 1994; 15 (4): 619-639.

<sup>8</sup> Rochester D. The diaphragm: contractile properties and fatigue. J Clin Invest. 1985; 75 (5): 1397-1402.

<sup>9</sup> Ninane V, Rypens F, Yernault J, De Troyer A. Abdominal Muscle Use during Breathing in Patients with Chronic Air flow Obstruction. Am Rev Respir Dis. 1992; 146 (1): 16-21.

<sup>10</sup> Gayan-Ramirez G, Decramer M. Mechanisms of striated muscle dysfunction during acute exacerbations of COPD. J Appl Physiol. 2013; 114 (9): 1291–1299.

- 
- <sup>11</sup> Ramirez-Sarmiento A. Entrenament muscular en pacients amb Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica (MPOC). [Tesis Doctoral]. Barcelona, España: Universitat Pompeu Fabra; 2002.
- <sup>12</sup> Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153 (3): 976-980.
- <sup>13</sup> Lloreta J, Orozco-Levi M, Gea J, Corominas J, Serrano S. Selective Diaphragmatic Mitochondrial Abnormalities in a Patient with Marked Air Flow Obstruction. *Ultrastruct Pathol.* 1996; 20 (1): 67-71.
- <sup>14</sup> Rochester D, Arora N. Respiratory Muscle Failure. *Med Clin North Am.* 1983; 67 (3): 573-597.
- <sup>15</sup> Black L, Hyatt R. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis.* 1969; 99 (1): 696-702.
- <sup>16</sup> American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166 (4): 518-624.
- <sup>17</sup> Casan P, Mayos M. Determinación de las presiones respiratorias estáticas máximas. propuesta de procedimiento. *Arch bronconeumol.* 1990; 26 (5): 223-228.
- <sup>18</sup> DeVito E, Grassino A. Respiratory muscle fatigue. Rationale for diagnostic tests. En: Roussos C, editor. *The Thorax.* 2nd Edn. New York: Marcel Dekker, Inc; 1995. p. 1857-1879.
- <sup>19</sup> Wanke T, Formanek D, Lahrmann H, Brath H, Wild M, Wagner C, et al., The effects of combined inspiratory muscle and cycle ergometer training on exercise performance in patients with COPD. *Eur Respir J.* 1994; 7 (1): 2205-2211.
- <sup>20</sup> Bardsley P, Bentley S, Hall H, Singh S, Evans D, Morgan M. Measurement of inspiratory muscle performance with incremental threshold loading: a comparison of two techniques. *Thorax.* 1993; 48(4): 354-359.

---

<sup>21</sup> Van't Hul AJ, Chadwick-Straver RVM, Wagenaar RC, Sol G, de Vries PMJM. Inspiratory muscle endurance is reduced more than maximal respiratory pressures in COPD patients. *Eur Respir J.* 1997; 10 (Supl 25): 168s.

<sup>22</sup> Johnson P, Cowley A, Kinnear W. Incremental threshold loading: a standard protocol and establishment of a reference range in naive normal subjects. *Eur Respir J.* 1997; 10 (12): 2868-2871.

<sup>23</sup> McKenzie D, Gandevia S. Strength and endurance of inspiratory, expiratory, and limb muscles in asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 134 (5): 999-1004.

<sup>24</sup> Gandevia S, McKenzie D, Neering I. Endurance capacity of respiratory and limb muscles. *Respir Physiol.* 1983; 53 (1): 47-61.

<sup>25</sup> McKenzie D, Gandevia S. Influence of muscle length on human inspiratory and limb muscle endurance. *Respir Physiol.* 1987; 67 (2): 171-182.

<sup>26</sup> Nickerson B, Keens T. Measuring ventilatory muscle endurance in humans as sustainable inspiratory pressure. *J Appl Physiol.* 1989; 67 (1): 1311-1318.

<sup>27</sup> Orozco-Levi M, Gea J, Ferrer A, Mendez R, Ramirez-Sarmiento A, Maldonado D, et al., Expiratory Muscle Endurance in Middle-Aged Healthy Subjects. *Lung.* 2001; 179 (2): 93-103.

<sup>28</sup> BTS Guidelines for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax.* 1997; 52 (Supl 5): 1-1.

<sup>29</sup> Goldcopd.org [Internet]. USA: Global initiative for chronic obstructive lung disease; 2004 [Actualizado 6 Nov 2015; Citado 10 Nov 2015]. Disponible en: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/WatermarkedGlobal%20Strategy%202016\(1\).pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/WatermarkedGlobal%20Strategy%202016(1).pdf)

<sup>30</sup> Svanes C, Sunyer J, Plana E, Dharmage S, Heinrich J, Jarvis D, et al., Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2010; 65 (1): 14-20.



---

<sup>31</sup> Stein C, Kumaran K, Fall C, Shaheen S, Osmond C, Barker D. Relation of fetal growth to adult lung function in south India. *Thorax*. 1997; 52 (10): 895-899.

<sup>32</sup> Barker D, Godfrey K, Fall C, Osmond C, Winter P, Shaheen S. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ*. 1991; 303 (6804): 671-675.

<sup>33</sup> Vestbo J, Lange P. Natural history of COPD: Focusing on change in FEV<sub>1</sub>. *Respirology*. 2016; 21 (1): 34-43.

<sup>34</sup> Dennis R, Maldonado D, Norman S, Baena E, Martinez G. Woodsmoke Exposure and Risk for Obstructive Airways Disease Among Women. *Chest*. 1996; 109 (1): 115-119.

<sup>35</sup> Who.int [Internet]. World Health Organization; 2011 [Actualizado 6 Dic 2015; citado 13 Ene 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>

<sup>36</sup> Celli BR, Snider GL, Heffner J, Tiej B, Ziment I, Make B, et al.,Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152 (5): S77-S120.

<sup>37</sup> Lopez Varela M, Montes de Oca M, Halbert R, Muino A, Perez-Padilla R, Talamo C, et al.,Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J*. 2010; 36 (5): 1034-1041.

<sup>38</sup> Solarte I, Maldonado D, Bustillo JG, et al.,Enfermedad Pulmonar obstructiva. En: Buitrago J, editor. *Neumología*. Bogotá: McGraw Hill Interamericana; 2000. p. 219.

<sup>39</sup> Minsalud.gov.co [internet]. Colombia: Ministerio de Salud; 2012 [Actualizado 12 Sep; Citado 20 Oct 2015]. Disponible en: <http://www.minsalud.gov.co/salud/Paginas/Enfermedad-pulmonar-obstructiva-cronica.aspx>.

<sup>40</sup> Caballero A, Torres-Duque C, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al.,Prevalence of COPD in Five Colombian Cities Situated at Low, Medium, and High Altitude (PREPOCOL Study). *Chest*. 2008; 133 (2): 343-349.

- 
- <sup>41</sup> Lung.org [Internet]. USA: American Lung Association; 2012 [Actualizado 27 Jul; citado 10 Ago 2015]. Disponible en: <http://www.lung.org/lung-disease/copd/resources/facts-figures/COPD-Fact-Sheet.html>.
- <sup>42</sup> Murray C, Lopez A. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349 (9063): 1436-1442.
- <sup>43</sup> Pérez N, Murillo R. Costos de la atención médica del cáncer de pulmón, la EPOC y el IAM atribuibles al consumo de tabaco en Colombia. *Rev Colomb Cancerol*. 2007; 11 (4): 241-249.
- <sup>44</sup> Barreiro E, Gea J. Respiratory and Limb Muscle Dysfunction in COPD. *COPD. J Chronic Obstructive Pulm Dis* 2015; 12 (4): 413-426.
- <sup>45</sup> Gea J, Casadevall C, Pascual S, Orozco-Levi M, Barreiro E. Respiratory diseases and muscle dysfunction. *Expert Rev Respir Med*. 2012; 6 (1): 75-90.
- <sup>46</sup> Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, et al., An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189 (9): e15-e62.
- <sup>47</sup> Gea J, Agusti A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol*. 2013; 114 (9): 1222-1234.
- <sup>48</sup> Gea J, Orozco-Levi M, Barreiro E, Ferrer A, Broquetas J. Structural and functional changes in the skeletal muscles of COPD patients: the “compartments” theory. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2001; 56 (1): 214-224.
- <sup>49</sup> Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 150 (5): 1453-1455.

- 
- <sup>50</sup> Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154(4): 1055-1060.
- <sup>51</sup> Remels A, Gosker H, Langen R, Schols A. The mechanisms of cachexia underlying muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol.* 2013; 114 (9): 1253-1262.
- <sup>52</sup> Similowski T, Yan S, Gauthier AP, Macklem PT, Bellemare F. Contractile Properties of the Human Diaphragm during Chronic Hyperinflation. *N Engl J Med.* 1991; 325 (13): 917-923.
- <sup>53</sup> Barreiro E, De la Puente B, Minguella J, Corominas J, Serrano S, Hussain S, et al., Oxidative Stress and Respiratory Muscle Dysfunction in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171 (10): 1116-1124.
- <sup>54</sup> Levine S, Bashir MH, Clanton TL, Powers SK, Singhal S. COPD elicits remodeling of the diaphragm and vastus lateralis muscles in humans. *J Appl Physiol.* 2013; 114 (9): 1235–1245.
- <sup>55</sup> Polkey MI, Kyroussis D, Hamnegard CH, Mills GH, Green M, Moxham J. Diaphragm strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154 (5): 1310–1317.
- <sup>56</sup> Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Barreiro E, Mendez R, Ferrer A, Broquetas J, et al., Expiratory muscle endurance in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002; 57 (2): 132–136.
- <sup>57</sup> Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Guell R, Barreiro E, Hernandez N, Mota S, et al., Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: structural adaptation and physiologic outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166 (11): 1491–1497.
- <sup>58</sup> Orozco-Levi M, Gea J, Lloreta JL, Félez M, Minguella J, Serrano S, et al., Subcellular adaptation of the human diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1999; 13(2): 371-378.

---

<sup>59</sup> Lloreta J, Orozco-Levi M, Gea J, Corominas J, Serrano S. Selective Diaphragmatic Mitochondrial Abnormalities in a Patient with Marked Air Flow Obstruction. *Ultrastruct Pathol.* 1996; 20 (1): 67-71.

<sup>60</sup> Pascual-Guàrdia S. Caracterización del fenotipo muscular en la EPOC y sepsis en pacientes: Estructura fibrilar, Inflamación, Estrés oxidativo y Regeneración. [Tesis Doctoral]. Barcelona, España: Universitat Pompeu Fabra; 2015.

<sup>61</sup> Coronell C, Orozco-Levi M, Mendez R, Ramirez-Sarmiento A, Galdiz J, Gea J. Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2004; 24 (1): 129-136.

<sup>62</sup> Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153 (3): 976-980.

<sup>63</sup> Serres I, Gautier V, Varray A, Préfaut C. Impaired Skeletal Muscle Endurance Related to Physical Inactivity and Altered Lung Function in COPD Patients. *Chest.* 1998; 113 (4): 900-905.

<sup>64</sup> Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, et al., Peripheral Muscle Weakness in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158 (2): 629-634.

<sup>65</sup> Clark CJ, Cochrane LM, Mackay E, Paton B. Skeletal muscle strength and endurance in patients with mild COPD and the effects of weight training. *Eur Respir J.* 2000; 15 (1): 92–97.

<sup>66</sup> Newell SZ, McKenzie DK, Gandevia SC. Inspiratory and skeletal muscle strength and endurance and diaphragmatic activation in patients with chronic air flow limitation. *Thorax.* 1989; 44 (11): 903–912.

<sup>67</sup> Crul T, Spruit MA, Gayan-Ramirez G, Quarck R, Gosselink R, Troosters T, et al., Markers of inflammation and disuse in vastus lateralis of chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur J Clin Invest.* 2007; 37 (11): 897–904.

---

<sup>68</sup> Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, Kasran A, Gayan- Ramirez G, Bogaerts P, et al., Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax*. 2003; 58 (9): 752–756.

<sup>69</sup> Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, Natanek SA, Man WD, Jackson A, et al., The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J*. 2010; 36 (1): 81–88.

<sup>70</sup> Sergi Pascual Guàrdia. Caracterización del fenotipo muscular en la EPOC y sepsis en pacientes: Estructura fibrilar, Inflamación, Estrés oxidativo y Regeneración. Tesis Doctoral. Universitat Pompeu Fabra. 2015. 39.

<sup>71</sup> Nici L, Limberg T, Hilling L, Garvey C, Normandin E, Reardon J, et al., Clinical Competency Guidelines for Pulmonary Rehabilitation Professionals. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2007; 27 (6):355-358.

<sup>72</sup> Troosters T, Van der Molen T, Polkey M, Rabinovich R, Vogiatzis I, Weisman I, et al., Improving physical activity in COPD: towards a new paradigm. *Respir Res*. 2013; 14 (1):115.

<sup>73</sup> Polkey MI, Moxham J. Attacking the disease spiral in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Med*. 2006; 6 (2): 190-196.

<sup>74</sup> Garcia-Aymerich J, Serra I, Gómez F, Farrero E, Balcells E, Rodríguez D, et al., Physical Activity and Clinical and Functional Status in COPD. *Chest*. 2009; 136 (1): 62-70.

<sup>75</sup> Garcia-Rio F, Rojo B, Casitas R, Lores V, Madero R, Romero D, et al., Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in patients with COPD. *Chest*. 2012; 142 (2): 338-346.

<sup>76</sup> Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller K, Meyer T, Watz H, et al., Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD. *Chest*. 2011; 140 (2): 331-342.

---

<sup>77</sup> Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto J. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax*. 2006; 61(9):772-778.

<sup>78</sup> Bahadori K, FitzGerald J.: Risk factors of hospitalization and readmission of patients with COPD exacerbation—systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007, 2(1): 241–251.

<sup>79</sup> Whittom F, Jobin J, Simard PM, LeBlanc P, Simard C, Bernard S, et al.,Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc*. 1998; 30 (10): 1467–1474.

<sup>80</sup> Spruit M, Singh S, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al.,An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188 (8): e13–e64.

<sup>81</sup> Spruit M, Gosselink R, Troosters T, De Paepe K, Decramer M. Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. *Eur Respir J* 2002; 19 (6): 1072–1078.

<sup>82</sup> Osadnik C, Rodrigues F, Camillo C, Loeckx M, Janssens W, Doms C, et al.,Principles of Rehabilitation and Reactivation. *Respiration*. 2015; 89 (1): 2-11.

<sup>83</sup> Osadnik C, Rodrigues F, Camillo C, Loeckx M, Janssens W, Doms C, et al.,Principles of Rehabilitation and Reactivation. *Respiration*. 2015; 89 (1): 2-11.

<sup>84</sup> Williams V, Bruton A, Ellis-Hill C, McPherson K. The effect of pulmonary rehabilitation on perceptions of breathlessness and activity in COPD patients: a qualitative study. *Prim Care Respir J*. 2010; 19 (1): 45-51.

<sup>85</sup> Griffiths T, Burr M, Campbell I, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K et al.,Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000; 355 (1): 362-368.

- 
- <sup>86</sup> Garcia-Aymerich J, Barreiro E, Farrero E, Marrades R, Morera J, Anto J, et al., Patients hospitalized for COPD have a high prevalence of modifiable risk factors for exacerbation (EFRAM study). *Eur Respir J.* 2000; 16 (6): 1037-1042.
- <sup>87</sup> Morgan MDL. Pulmonary rehabilitation: British thoracic society standards of care subcommittee on pulmonary rehabilitation. *Thorax.* 2001; 56 (11): 827-834.
- <sup>88</sup> Spruit M, Singh S, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al., An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188 (8): e13–e64.
- <sup>89</sup> Bahadori K, FitzGerald J.: Risk factors of hospitalization and readmission of patients with COPD exacerbation—systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007, 2 (1): 241–251.
- <sup>90</sup> Bellemare F, Grassino A. Force reserve of the diaphragm in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J appl physiol.* 1983; 55 (1): 8-15.
- <sup>91</sup> Broquetas JM. Estructura y función de los músculos respiratorios en la EPOC: efectos de la hipoxia, hiperoxia, hipercapnia, cambios posturales y ejercicio [tesis doctoral]. Barcelona, España: Universitat Autònoma de Barcelona; 1992.
- <sup>92</sup> Maltais F, Simard A, Simard C, Jobin J, Desgagnés P, LeBlanc P. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153 (1): 288-293.
- <sup>93</sup> Majewska-Pulsakowska M, Wytrychowski K, Rożek-Piechura K. The Role of Inspiratory Muscle Training in the Process of Rehabilitation of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 885 (2): 47-51.
- <sup>94</sup> Basso-Vanelli R, Di Lorenzo V, Labadessa I, Regueiro E, Jamami M, Gomes E, et al., Effects of inspiratory muscle training and calisthenics-and-breathing exercises in COPD with and without respiratory muscle weakness. *Respir Care.* 2016; 61 (1): 50-60.

---

<sup>95</sup> Nikolettou D, Man W, Mustfa N, Moore J, Rafferty G, Grant R, et al., Evaluation of the effectiveness of a home-based inspiratory muscle training programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease using multiple inspiratory muscle tests. *Disabil Rehabil.* 2015; 38 (3): 250-259.

<sup>96</sup> Tout R, Tayara L, Halimi M. The effects of respiratory muscle training on improvement of the internal and external thoraco-pulmonary respiratory mechanism in COPD patients. *Ann Phys Rehabil Med.* 2013; 56 (3): 193-211.

<sup>97</sup> Langer D, Charususin N, Jácome C, Hoffman M, McConnell A, Decramer M, et al., Efficacy of a novel method for inspiratory muscle training in people with chronic obstructive pulmonary disease. *Phys Ther.* 2015; 95 (9): 1264-1273.

<sup>98</sup> Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Guell R, Barreiro E, Hernandez N, Mota S, Sangenis M, Broquetas JM, Casan P, Gea J. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: structural adaptation and physiologic outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(11):1491–1497.

<sup>99</sup> Neves L, Reis M, Plentz R, Matte D, Coronel C, Sbruzzi G. Expiratory and inspiratory plus inspiratory muscle training improves respiratory muscle strength in subjects with COPD: systematic review. *Respir Care.* 2014; 59 (9): 1381-1388.

<sup>100</sup> Mota S, Guell R, Barreiro E, Solanes I, Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, et al., Clinical outcomes of expiratory muscle training in severe COPD patients. *Respir Med.* 2007; 101 (3): 516–524.

<sup>101</sup> Messaggi-Sartor M, Guillen-Solà A, Depolo M, Duarte E, Rodríguez D, Barrera MC, et al., Inspiratory and expiratory muscle training in subacute stroke: A randomized clinical trial. *Neurology.* 2015; 85 (7): 564-572.

<sup>102</sup> Marco E, Ramírez-Sarmiento A, Coloma A, Sartor M, Comin-Colet J, Vila J, et al., High-intensity vs. sham inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure: a prospective randomized trial. *Eur J Heart Fail.* 2013; 15 (8): 892-901.



---

<sup>103</sup> Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Guell R, Barreiro E, Hernandez N, Mota S, Sangenis M, Broquetas JM, Casan P, Gea J. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: structural adaptation and physiologic outcomes. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Dec 1; 166(11):1491-7. 108.

<sup>104</sup> Mota S, Güell R, Barreiro E, Solanes I, Ramírez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Casan P, Gea J, Sanchis J. Clinical outcomes of expiratory muscle training in severe COPD patients. *Respir Med.* 2007 Mar;101(3):516-24. Epub 2006 Aug 30. 110.

<sup>105</sup> A Ramirez-Sarmiento, M Orozco-Levi, E Barreiro, R Mendez, A Ferrer, J Broquetas, and J Gea. Expiratory muscle endurance in chronic obstructive pulmonary disease *Thorax.* 2002 Feb; 57(2): 132–136. 48.

<sup>106</sup> Abeijón-Insua B. Efectos del entrenamiento del diafragma y músculos accesorios de la inspiración en deportistas de élite [Tesis Doctoral]. Barcelona, España: Universitat Pompeu Fabra; 2007.

<sup>107</sup> Powerlung.com. [internet]. USA: Power Lung; 1999 [Actualizado 24 Ene 2016; Citado 30 Ene 2016]. Disponible en: <http://www2.powerlung.com/region/us/information/studies/>

<sup>108</sup> Edwards A, Cooke C. Oxygen uptake kinetics and maximal aerobic power are unaffected by inspiratory muscle training in healthy subjects where time to exhaustion is extended. *Eur J Appl Physiol.* 2004; 93 (1-2): 139-144.

<sup>109</sup> Powerbreathe.com [Internet]: How to Get Maximum Benefits. [Actualizado 28 Mar 2016; Citado 31 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.normalbreathing.com/sports/powerbreathe.php>

<sup>110</sup> Alimed.com [Internet]. USA: Alimed; 2011 [Actualizado 5 Ene 2016; Citado 1 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.alimed.com/the-breather.html>.

---

<sup>111</sup> Breathing-fitness.com [Internet]. USA: Expand-A-Lung; 2012 [Actualizado 28 Mar 2016; Citado 31 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.breathing-fitness.com/index.html>.

<sup>112</sup> Normalbreathing.com [internet]. Canadá: Powerbreathe Review; 2004 [Actualizado 12 Nov 2015; Citado 3 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.normalbreathing.com/sports/powerbreathe.php>.

<sup>113</sup> Bustamante -Madariaga V, Gáldiz -Iturri J, Gorostiza -Manterola A, Camino -Buey J, Talayero- Sebastián N, Sobradillo- Peña V. Comparación de 2 métodos de entrenamiento muscular inspiratorio en pacientes con EPOC. Arch Bronconeumol. 2007; 43 (8): 431-438.

<sup>114</sup> Pinheiro de C G, SALDÍAS P. Entrenamiento muscular inspiratorio en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Rev chil enferm respir. 2011; 27 (2): 116-123.

<sup>115</sup> Serón P, Riedemannb P, Muñoz S, Doussoulin A, Villarroel P, Cea X. Efecto del entrenamiento muscular inspiratorio sobre la fuerza muscular y la calidad de vida en pacientes con limitación crónica del flujo aéreo. Ensayo clínico aleatorizado Arch Bronconeumol. 2005; 41 (11): 601-606.

<sup>116</sup> Kagaya H, Takahashi H, Sugawara K, Kasai C, Kiyokawa N, Shioya T. Effective Home-Based Pulmonary Rehabilitation in Patients with Restrictive Lung Diseases. Tohoku J Exp Med. 2009; 218 (3): 215-219.

<sup>117</sup> Minsalud.gov.co [internet]. Colombia: Ministerio de Salud; 2012 [Actualizado 12 Oct 2015; citado 2 Nov 2015]. Disponibe en: <https://www.minsalud.gov.co/Documents/Ley%20Reforma%20a%20la%20Salud/Exposicion-Motivos-%20Proyecto-leyredefinicion-sistema-General-SeguridadSocial-Salud%20pdf.pdf>

<sup>118</sup> Minsalud.gov.co [internet]. Colombia: Ministerio de Salud; 2012 [Actualizado 4 Dic 2015; citado 12 Ene 2016]. Disponibe en: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Estudio%20sobre%20el%20modo%20de%20gestionar%20la%20salud%20en%20Colombia.pdf>

---

<sup>119</sup> Geddes E, O'Brien K, Reid W, Brooks D, Crowe J. Inspiratory muscle training in adults with chronic obstructive pulmonary disease: An update of a systematic review. *Respir Med.* 2008; 102 (12): 1715-1729.

<sup>120</sup> Ware J, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clinl Epidemiol.* 1998; 51 (11): 903-912.

<sup>121</sup> Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Exercise training in COPD: How to distinguish responders from nonresponders. *J Cardiopulm Rehabil.* 2001 Jan-Feb; 21(1):10-7.