

Doctorado en Medicina

Análisis del papel de las pruebas de esfuerzo y el impacto de la rehabilitación cardiopulmonar sobre los pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas.

Esteban Peiró Molina



Dirección

Pilar Sepúlveda Sanchis
Luis Martínez Dolz



VNIERSITATIS
VALENTINAE

Facultad de Medicina
Departamento de Medicina



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Facultat de **M**edicina i **O**dontologia

Análisis del papel de las pruebas de esfuerzo y el
impacto de la rehabilitación cardiopulmonar sobre los
pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

Doctorado en Medicina

Presentada por: Esteban Peiró Molina

Dirigida por: Pilar Sepúlveda Sanchis, Luis Martínez Dolz

Valencia, 14 de octubre de 2020



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Dña. **Pilar Sepúlveda Sanchis**, Coordinadora del Grupo de Regeneración y Trasplante Cardíaco del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, de Valencia.

D. **Luis Martínez Dolz**, Jefe de Servicio de Cardiología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.

CERTIFICAN:

Que la presente memoria, titulada “**Análisis del papel de las pruebas de esfuerzo y el impacto de la rehabilitación cardiopulmonar sobre los pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas**”, corresponde al trabajo realizado bajo su dirección por D. **Esteban Peiró Molina**, para su presentación como Tesis Doctoral en el Programa de Doctorado en Medicina de la Universitat de València.

Y para que conste firman el presente certificado en Valencia, a 28 de septiembre de 2020.

Pilar Sepúlveda
Digitally signed
by SEPULVEDA
SANCHIS PILAR -
29166924A
Date: 2020.09.28
10:31:01 +02'00'

Fdo.: Pilar Sepúlveda Sanchis
Directora

LUIS
VICENTE
MARTIN
EZ|DOLZ
Firmado
digitalmente por
LUIS VICENTE|
MARTINEZ|DOLZ
Fecha:
2020.09.28
10:19:45 +02'00'

Fdo.: Luis Martínez Dolz
Director

A mis padres

A Patricia

Agradecimientos

En primer lugar me gustaría expresar mi más sentida gratitud a la Dra. Pilar Sepúlveda Sánchis, por su incansable apoyo, optimismo, y capacidad de trabajo, que ha hecho posible la redacción del presente manuscrito, y al Dr. Luís Martínez Dolz, por su paciencia y colaboración en este trabajo.

Agradezco a mis compañeros del programa IMPROVE por el enorme esfuerzo personal y profesional que han realizado, reflejo de su inmejorable calidad humana.

Me gustaría plasmar mi agradecimiento a los miembros de la sección de cardiología infantil del hospital La Fe, por acogerme, por enseñarme, y por apoyarme en los momentos difíciles. Sin ellos, desde luego, este trabajo no hubiera podido ser concebido.

Agradezco a los miembros de la sección de ergoespirometría y rehabilitación cardiaca de la SECPCC por sus aportaciones, su actitud positiva y proactiva, y sus ganas de avanzar en un campo apasionante del que todavía nos queda muchísimo que descubrir.

Gracias al servicio de rehabilitación y medicina física de La Fe por poner todos los medios a su alcance para que este programa pudiera llevarse a cabo.

He de agradecer a la asociación Latiendo Juntos su compromiso infatigable con la causa y el interés que ha demostrado desde el primer momento en que este trabajo llegara a buen puerto.

Me gustaría poner de manifiesto mi más sincera gratitud al Dr. Guillermo Quintas, sin cuyo inestimable conocimiento y trabajo la sección de metabólica del presente trabajo nunca hubiera podido existir.

Agradezco al Dr. Christian Winkler su ayuda en la comprensión y formulación de las ecuaciones necesarias para la producción de los valores de normalidad.

Quiero agradecer al Dr. Tim Takken y su equipo por su consejo y disposición, así como por su trabajo, que allana el camino que otros estamos recorriendo.

A mis padres, gracias. Por el inmenso cariño, esfuerzo y paciencia que me habéis dedicado desde que mi memoria alcanza a recordar.

A Patricia, por estar a mi lado y ayudarme día a día a que este trabajo salga adelante, doctorándote en paciencia y dedicación.

Por último, me gustaría aprovechar para agradecer a todos nuestros pacientes y sus familias por el extraordinario esfuerzo personal y familiar realizado. Ellos son los verdaderos protagonistas de todo lo expuesto en las próximas páginas.

Índice

1. Introducción.....	2
La relevancia de las cardiopatías congénitas	2
El cambio de paradigma	4
El problema de la calidad de vida	7
Prueba de esfuerzo cardiopulmonar: El paradigma funcional.....	15
Ergoespirometría pediátrica: Fundamentos y obstáculos	16
El desarrollo de la rehabilitación cardiaca.....	20
Actividad física, rehabilitación y cardiopatías congénitas.....	22
2. Objetivos	28
Bloque PECP	28
Bloque RHB	28
3. Material y métodos	32
3.1 Consideraciones éticas y diseño de estudio	32
3.1.1 Comités éticos y autoridades.....	32
3.1.2 Consentimiento informado	32
3.1.3 Protección de datos	32
3.1.4 Diseño del estudio	33
3.2 Población y reclutamiento	34
3.2.1 Rama PECP	34
3.2.2 Rama RHB.....	37
3.3 Estructura del programa IMPROVE	38
3.4 Somatometría.....	40
3.5 Pruebas de esfuerzo cardiopulmonar (PECP)	41
3.5.1 Realización de PECP y procesado inicial de los datos.....	41

3.5.2 Interpretación de las PECP	43
3.6 Evaluación de la calidad de vida (HRQoL).....	44
3.7 Evaluación de la musculatura respiratoria	46
3.8 Test de los 6 minutos marcha	46
3.9 Evaluación de fuerza.....	47
3.10 Rehabilitación cardiopulmonar - Intervención	49
3.10.1 Fases del entrenamiento	50
3.11 Tratamiento de datos y análisis estadístico	52
3.11.1 Consideraciones generales	52
3.11.2 Software empleado	52
3.11.3 Cálculo del tamaño muestral	52
3.11.4 Análisis estadísticos comparativos	53
3.11.5 Selección de modelos y construcción de las ecuaciones predictivas.	54
3.11.6 Generación de las curvas de percentiles	55
3.11.7 Análisis de la calidad de vida.....	56
3.12 Estudio de metabolómica en orina	57
3.12.1 Población estudiada.....	57
3.12.2 Recolección y procesado.....	57
3.12.3 Cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas (UHPLC-MS) y análisis metabolómico	58
3.12.3 Análisis bioinformático de los perfiles metabólicos	58
4. Resultados	60
4.1 Rama PECP.....	60
4.1.1 Población	60
4.1.2 Valores de referencia en población sana.....	64
4.1.3 Estudio comparativo: Cardiopatías congénitas vs Población sana ...	80

4.1.4 Plataforma Online / pediatricexercisetest.com	96
4.1 Rama RHB	98
4.1.1 Implementación del programa IMPROVE	98
4.1.2 Población	100
4.1.3 Adherencia y seguridad	102
4.1.4 Calidad de vida	103
4.1.5 Función pulmonar (Espirometría).....	115
4.1.7 Capacidad aeróbica – Ergometría	121
4.1.7 Capacidad aeróbica – Ergoespirometría.....	126
4.1.8 Capacidad funcional (6MWT)	133
4.1.9 Función de la musculatura respiratoria	135
4.1.10 Fuerza muscular periférica	137
4.1.11 Análisis de metabolitos urinarios.....	139
5. Discusión.....	148
5.1 Rama PECP	148
5.1.1 Valores de referencia pediátricos.....	148
5.1.2 Diferencias entre población sana vs CC	150
5.2 Rama RHB	152
5.2.1 Adherencia y seguridad	152
5.2.2 Calidad de vida	154
5.2.3 Función pulmonar - Espirometría.....	157
5.2.4 Capacidad aeróbica	159
5.2.5 Capacidad funcional	163
5.2.6 Función de la musculatura respiratoria	166
5.2.7 Fuerza muscular	169
5.2.8 Metabolómica en orina.....	171
5.3 Limitaciones	174

6. Conclusiones.....	178
7. Bibliografía	182
8. Anexos	204
Anexo 1.....	204
Análisis UHPLC-MS.....	204
Generación de la tabla de picos y anotación	205
Software.....	207
Anexo 2. Publicaciones.....	209

Abreviaturas frecuentes

6MWT: Test de los 6 minutos marcha

CdV: Calidad de vida

FC: Frecuencia cardiaca

FR: Frecuencia respiratoria.

IMPROVE: Iniciativa para la rehabilitación cardiaca pediátrica monitorizada.

LPM: Latidos por minuto

MRR: Ratio de la tasa de mortalidad

PECP: Prueba/s de esfuerzo cardiopulmonar

PIM: Presión inspiratoria estática máxima

PEM: Presión espiratoria estática máxima

QoL: Calidad de vida relacionada con la salud. (Health-related QoL)

RER: Ratio de intercambio respiratorio

RHB: Rehabilitación

STROBE: International, collaborative initiative of epidemiologists, methodologists, statisticians, researchers and journal editors involved in the conduct and dissemination of observational studies, with the common aim of STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology

TA: Tensión arterial

VCO₂: Eliminación de dióxido de carbono

VE: Equivalentes ventilatorios / Ventilación-minuto

VT o VC: Volumen corriente

VT1: 1^{er} umbral, umbral anaeróbico, o umbral ventilatorio 1

VT2: 2^o umbral, punto de compensación respiratoria, o umbral ventilatorio 2

VO₂: Consumo de oxígeno

VO_{2p}: Consumo de oxígeno pico

VO_{2max}: Consumo de oxígeno máximo

Introducción

Dotó Dios al hombre de dos medios para tener éxito en su vida: Educación y actividad física. No de forma separada, uno para el alma y otro para el cuerpo, sino ambos dos unidos en armonía. Es mediante estos medios, que el hombre puede alcanzar la perfección.

- *Platón (s.IV A.C.)*

1. Introducción

La relevancia de las cardiopatías congénitas

Las cardiopatías congénitas son las malformaciones congénitas más frecuentes, calculándose que constituyen un tercio del total de las anomalías congénitas diagnosticadas durante el periodo prenatal o en la infancia¹. La estimación de su incidencia, prevalencia, y mortalidad, ha sido objeto frecuente de discusión en numerosas publicaciones¹⁻³, debido a las diferencias metodológicas en la contabilización de las cifras epidemiológicas, y a las variaciones introducidas por la implantación de los sistemas de cribado universal.

Los estudios más recientes a nivel nacional elaborados a partir de los datos producidos por el Instituto Nacional de Estadística (<http://www.ine.es/>), basados en el registro de las altas hospitalarias, sugieren una incidencia del 1,3% de todos los recién nacidos vivos^{4,5}. En estos estudios se describe una tendencia al incremento de la incidencia, relacionada con la mejora en la capacidad diagnóstica de los sistemas sanitarios (Figura 1), así como una tendencia a la disminución de la gravedad de las mismas (Figura 2), atribuida a la implantación de los sistemas de cribado universal que permiten la detección temprana de las cardiopatías congénitas durante la gestación, y la interrupción de la misma.

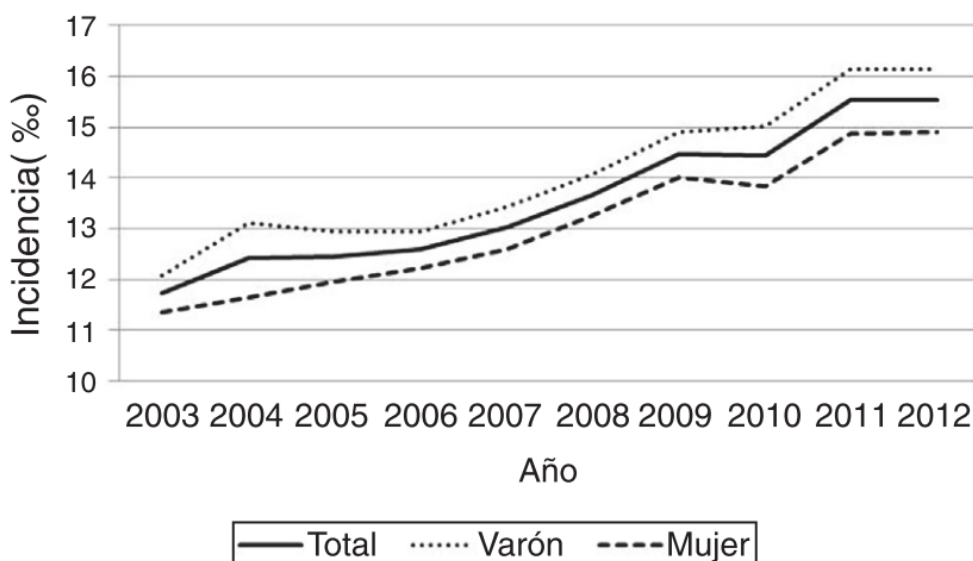


Figura 1. Evolución en España de la incidencia de CC, anual, total y por sexos. Recuperado de: Pérez-Lescure Picarzo J, et al. Incidencia y evolución de las cardiopatías congénitas en España durante 10 años (2003-2012)⁵

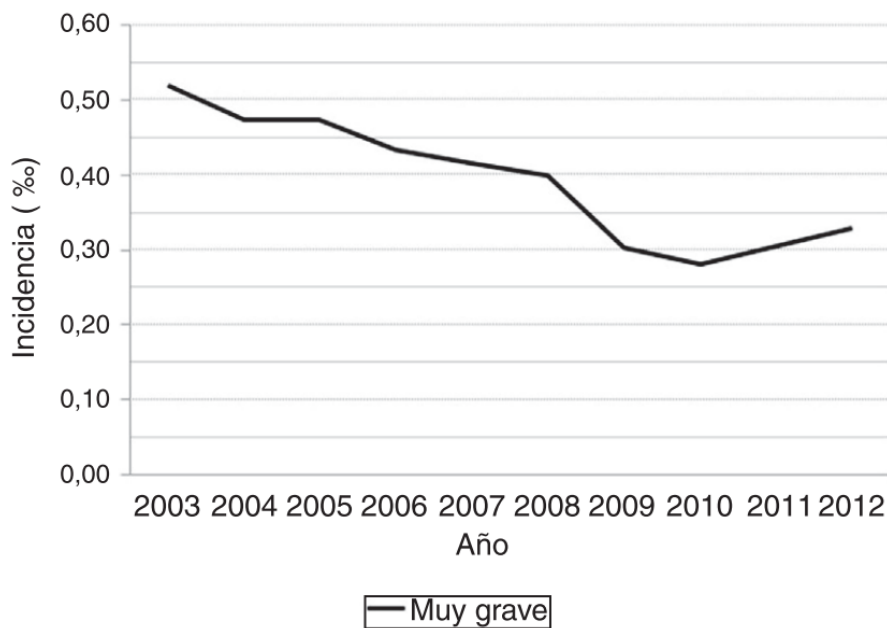


Figura 2. Evolución de la incidencia de cardiopatías congénitas muy graves. Recuperado de: Pérez-Lescure Picarzo J, et al. Incidencia y evolución de las cardiopatías congénitas en España durante 10 años (2003-2012)⁵.

A pesar de los avances científico-técnicos y de la reducción en la mortalidad experimentada en las últimas décadas, las cardiopatías congénitas continúan constituyendo la primera causa de mortalidad por anomalías congénitas durante la etapa de lactante⁶, y una de las principales causas de mortalidad infantil en países desarrollados^{1,7,8}.

El impacto económico sobre el sistema sanitario de este grupo de patologías es elevado, por tratarse de enfermedades prevalentes, que afectan a pacientes crónicos, y cuyos tratamientos tienen un elevado coste⁹⁻¹³.

Además, aun cuando la incidencia no experimenta una variación entre el mundo desarrollado y los países en vías de desarrollo, el impacto global sobre el sistema sanitario es extraordinariamente mayor en los países del tercer mundo, con una mayor tasa de fertilidad y una economía menos desarrollada.

El cambio de paradigma

Pocos fenómenos han sido tan ampliamente descritos y argumentados en el terreno de las cardiopatías congénitas como el del aumento de la supervivencia producido a lo largo de las últimas tres décadas.

Tal y como analizan Erikssen et. al¹⁴ en una de las mayores series quirúrgicas de los últimos años (Oslo University Hospital, Noruega), desde las décadas de 1970-80 hasta la décadas de 1990-2010, se ha producido un incremento de la supervivencia acumulativa hasta los 16 años pasando del 62,4% al 86,9%, y si comparamos el periodo comprendido entre 2000-2004 con el periodo 2005-2011, estas ascienden hasta 88,8% y el 95% respectivamente (Figura 3).

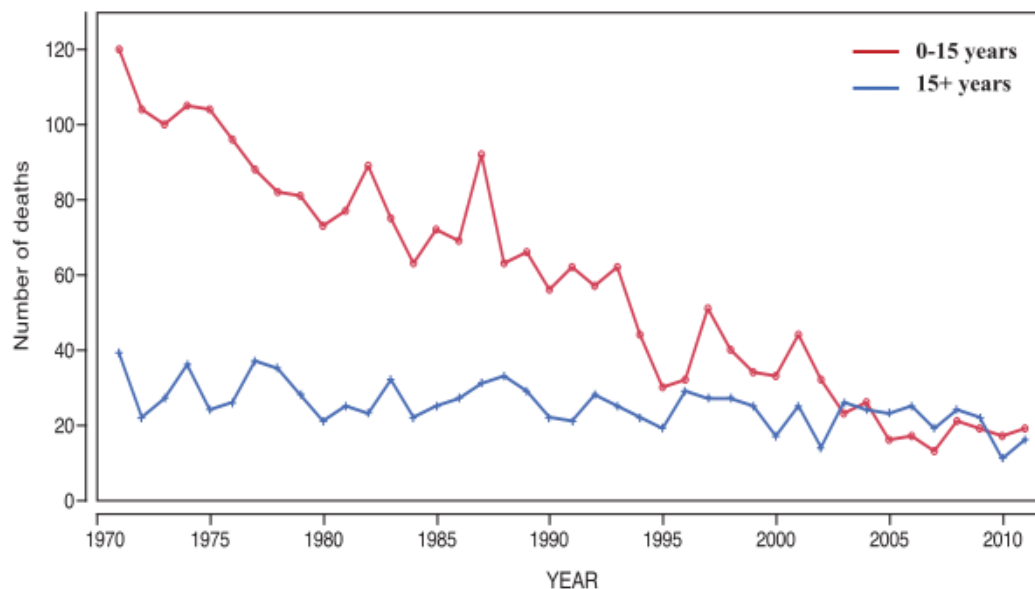


Figura 3. Mortalidad relacionada con los defectos cardíacos congénitos en Noruega de 1971 a 2011. Recuperado de: Erikssen et al. *Achievements in congenital heart defect surgery: A prospective, 40-year study of 7038 patients*¹⁴.

Apoyando esta tesis, según publica Khairy et al. en 2010, la mortalidad de las cardiopatías congénitas ha sufrido un drástico descenso entre 1987 y 2005¹⁵, significativamente mayor que el incremento de la esperanza de vida de la población general. De forma global, apuntan un descenso de la mortalidad del 31% [MRR 0,69 95%IC 0,61-0,79], observándose un efecto más marcado en el grupo de los lactantes, donde se observa una reducción del 77% [MRR 0,23 95%IC 0,12-0,47]. Destaca en los datos aportados por este grupo la modificación experimentada con el tiempo en la edad al fallecimiento de los pacientes,

observándose una inversión de la pirámide de edad entre los periodos comprendidos entre 1987-1988 y 2004-2005 (Figura 4).

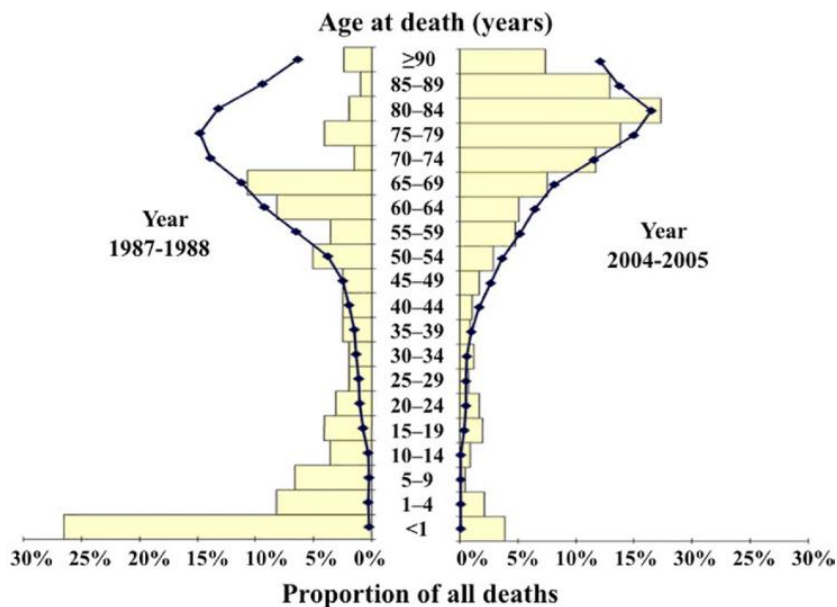


Figura 4. Distribución de edad en el momento del fallecimiento de los pacientes con cardiopatías congénitas durante los periodos 1987-1988 y 2004-2005. Recuperado de: Khairy et al. *Changing mortality in congenital heart disease*¹⁵.

Esta mejoría en la evolución de los pacientes se ha relacionado con el significativo progreso del conocimiento y las herramientas diagnósticas, el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas y anestésicas, y el desarrollo de los cuidados post-operatorios. Es importante destacar que estos avances se han producido a pesar de que durante este periodo se han intervenido progresivamente pacientes de mayor complejidad, y de una menor edad.

La variación producida en la distribución poblacional ha generado nuevos horizontes para la especialidad y nuevas demandas por parte de este grupo de pacientes, que en la década de 2000-2010 ya se estimaba alcanzaban los 800.000 en E.E.U.U.¹⁶ y cifras cercanas a 1.200.000 en Europa¹⁷.

Este cambio de paradigma nos ha obligado a aceptar que los retos a los que nos enfrentamos se han transformado a lo largo de este tiempo, habiendo superado el problema de la elevada mortalidad, y enfrentándonos actualmente a la lucha para vivir mejor¹⁸. Los objetivos de pacientes, especialistas, y gestores han ido

transformándose paralelamente a los fenómenos descritos, de forma que progresivamente hemos centrado nuestra atención y capacidad de desarrollo en programas diagnósticos y terapéuticos orientados a lograr una disminución de la morbilidad, un descenso en el número de reingresos, una reducción de la tasa de reintervenciones, una mejoría en la clase funcional de los pacientes y, en esencia, un incremento del concepto que se ha descrito como “calidad de vida relacionada con la salud” (HRQoL).

El problema de la calidad de vida

La transición al nuevo paradigma de la cardiología de las cardiopatías congénitas genera desde su adopción preguntas que hacen referencia a un conflicto complejo, cuya resolución precisa de una reflexión que en muchos aspectos está más allá de los límites que establece el conocimiento científico: ¿Qué es vivir bien?

Mucho antes del planteamiento de este problema en el terreno de las cardiopatías congénitas, desde el principio de la década de 1970, el concepto de calidad de vida ha incrementado su presencia en multitud de publicaciones destinadas a poner en valor, proponer definiciones, o aplicar estas últimas a numerosos ámbitos diferentes¹⁹.

Para ilustrar este fenómeno, una búsqueda de artículos en PubMed conteniendo el término “calidad de vida” como título o tema entre 1966 y 2005 arroja 76.698 resultados. En 1966, el 0,002% de las publicaciones versaba sobre esta temática, siendo la proporción actualmente cercana al 1,5%.

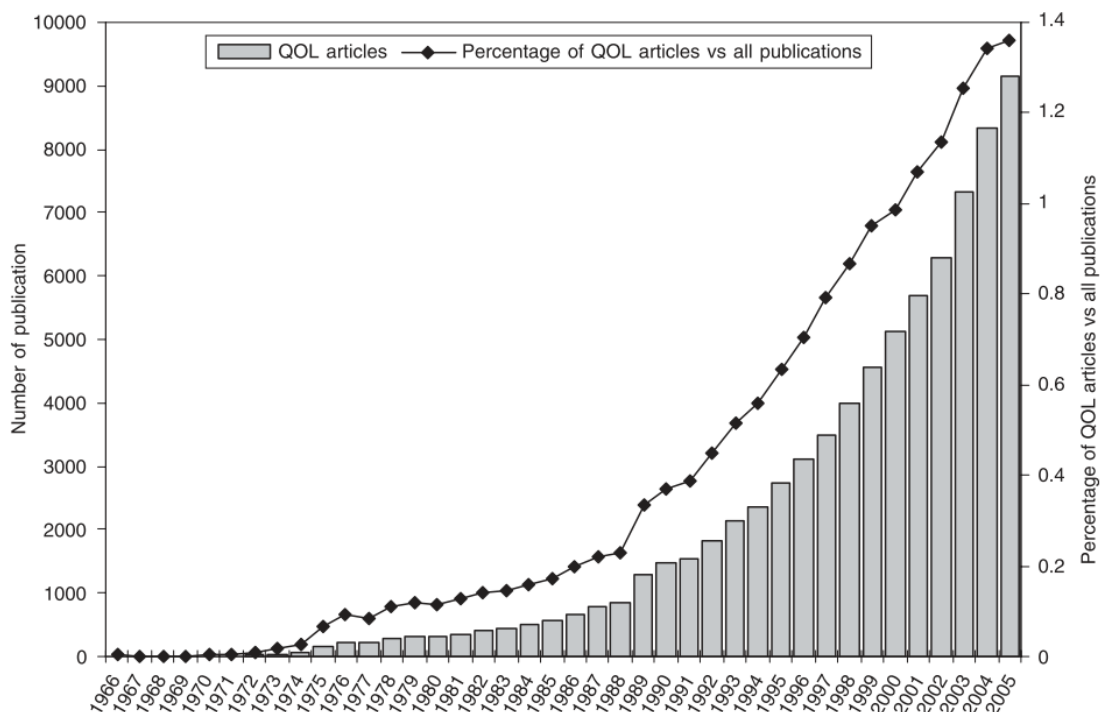


Figura 5. Número de publicaciones haciendo referencia a “calidad de vida” y el porcentaje de artículos sobre calidad de vida vs la totalidad de las publicaciones de PubMed entre 1966 y 2005. Recuperado de: Moon et al. *Critique on the conceptualisation of quality of life: A review and evaluation of different conceptual approaches*¹⁹.

La explicación que subyace tras este fenómeno puede ser interpretada, en términos generales, como la suma de dos factores: En primer lugar, el incremento en la esperanza de vida derivado de los avances científicotécnicos, que resulta en un mayor número de individuos diagnosticados de patología crónica que puede ser tratada. En segundo lugar, el avance en el número, variedad y coste de los posibles tratamientos ha obligado a la comunidad médica a realizar consideraciones mucho más meticulosas del balance beneficio-riesgo a la hora de establecer las políticas de gasto y distribución de recursos, para lo cual resulta imprescindible introducir la medición de la calidad de vida de los pacientes en nuestras decisiones.

El entorno de las cardiopatías congénitas y la evolución de su paradigma representa el ejemplo perfecto para ilustrar los factores descritos: El incremento de la supervivencia ha sido notablemente mayor que el de la población general¹⁵, y el coste económico de sus terapias se ha multiplicado exponencialmente^{10,11}.

El término “calidad de vida”, sin embargo, se ha utilizado durante mucho tiempo sin un consenso estricto, como un concepto equívoco, general, y demasiado subjetivo, haciendo complejo su uso como métrica para realizar comparaciones, y para apoyarse en él en la toma de decisiones¹⁹. La comunidad científica necesita herramientas más operativas, con un alto grado de validez, reproducibilidad, y sensibilidad^{18,20}.

En 1994, Wolfensberger, reconociendo este problema, lanzó a la comunidad científica una propuesta²¹: Abandonar el término “calidad de vida” y adoptar el concepto de “patient reported outcomes” o “resultados informados por el paciente”. Este nuevo constructo, junto con los resultados clínicos, fisiológicos, y los informados por profesionales sanitarios, entre otros, pasarían a formar parte de las fuentes de datos para evaluar la evolución y resultados de los pacientes.

En 1997, la OMS propuso la siguiente definición²²: “La calidad de vida es la percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y el sistema de valores en el que habitan, y en relación a sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones. Es un concepto amplio influido de una manera compleja por la salud física de la persona, su estado psicológico, su

nivel de independencia, sus relaciones sociales, sus creencias personales, y su relación con las características más relevantes de su entorno.”

Teniendo en cuenta esta definición, y persiguiendo esta mayor reproducibilidad, se han realizado numerosos intentos para producir herramientas validadas y sensibles, dando lugar al concepto de “health-related quality of life” (QoL) o “calidad de vida relacionada con la salud”, haciendo referencia al impacto de la enfermedad crónica, como la cardiopatía congénita, y su tratamiento, sobre la habilidad del niño para ser funcional en toda una variedad de situaciones vitales, así como sobre su capacidad para obtener satisfacción en sus esferas física, psicológica y social.

Estos intentos han dado lugar a varias propuestas de cuestionarios multidimensionales. Tal y como apunta Kuczynski et al.²³, la corriente de pensamiento más extendida en la discusión sobre el modelo ideal de evaluación de QoL soporta la importancia de evaluar de forma exhaustiva la “esfera global” del niño, relacionada con la sociedad y su entorno inmediato, y la “esfera externa”, en relación con sus condiciones socioeconómicas, además de evaluar los aspectos personales e interpersonales, ya que, como reforzaría Matza et al.²⁴, los niños no tienen el poder de cambiar las condiciones de su entorno del mismo modo que los adultos.

Así y todo, existiendo consenso sobre las dimensiones a explorar, incluyendo entre ellas, al menos las esferas física, psicológica, social, cognitiva y funcional, la amplia variedad de instrumentos desarrollados en la edad pediátrica refleja las enormes diferencias en el proceso de preparación, población objetivo, fundamentos teóricos, y el objetivo de aplicación de estas²⁵.

En la revisión sistemática realizada por Solans et al.²⁶ sobre los instrumentos de medición de QoL publicados entre 2001 y 2005 para la evaluación de niños y adolescentes, se encontró un total de 30 herramientas genéricas, y 64 específicas para determinados grupos o patologías.

De todos ellos, aunque la mayor parte demostró tener propiedades psicométricas adecuadas, muy pocos cumplieron estándares apropiados en lo referente a los análisis de validez de criterio (5 cuestionarios), validez estructural (15

cuestionarios) o sensibilidad al cambio (14 cuestionarios). Además, el trabajo pone de manifiesto la dificultad de acceder desde la perspectiva del niño, considerando que casi un tercio de los instrumentos analizados emplea únicamente a los padres para responder a los cuestionarios.

Así pues, entre el conjunto de herramientas descritas, progresivamente se han perfilado diversos elementos singulares como herramientas especialmente válidas y útiles para la métrica pediátrica. Entre los cuestionarios de tipo general dentro del ámbito pediátrico destacan “Pediatrics Quality of Life inventory (PedsQL)”²⁷⁻²⁹, Kidscreen^{30,31}, “Autoquestionnaire de Qualité de Vie Enfant Imagé (AUQUEI)”²³, y “Child Health Questionnaire” (CHQ)^{32,33}.

Entre ellos, en la esfera de las cardiopatías congénitas destacan PedsQL y Kidscreen por ser los dos más ampliamente validados en la edad pediátrica, así como por haber sido los más empleados para evaluar a este subgrupo de patologías^{18,34,35}.

Del conjunto de los análisis de calidad de vida realizados hasta la fecha, podemos extraer algunas conclusiones generales, compartidas por múltiples trabajos al respecto:

1. La evaluación de la calidad de vida en los grupos de menor edad (inferior a 6 años) es compleja, poco fiable, y no ha sido bien estudiada³⁶.
2. Para la exploración de las diferentes dimensiones de la HRQoL se debe emplear tanto la perspectiva del paciente como la de su familia/cuidadores³⁶.
3. Existe una notable diferencia entre los ítems percibidos como “más relevantes” por parte del paciente y su familia, y aquellos que sus médicos consideran más importantes. Del mismo modo, la evaluación de la calidad de vida realizada de forma “subjetiva”, sin herramientas específicas, realizada por los facultativos responsables del paciente, tiende a ser imprecisa e inconsistente, y se recomienda el empleo de herramientas validadas y adecuadas para realizar esta evaluación³⁷.
4. Se ha descrito una tendencia clara de los pacientes con cardiopatías congénitas a sobreestimar sus capacidades y su HRQoL, comparado con

la interpretación que hacen de esta sus familias y sus médicos. Este fenómeno podría estar en relación con la ausencia de un periodo de “normalidad” de referencia, con el que comparar su estado basal¹⁸.

5. Los estudios realizados sobre calidad de vida en niños son muy heterogéneos desde un punto de vista conceptual y metodológico, y en su realización e interpretación se han puesto de manifiesto resultados que entran en conflicto entre sí al realizar revisiones sistemáticas²⁵.
6. A pesar del conflicto explicado previamente, existe una tendencia clara en el conjunto de los estudios realizados a afirmar que los niños con cardiopatías congénitas, de forma global, sufren de una menor calidad de vida que sus homólogos sanos^{25,38,39}.
7. La reducción de calidad de vida se produce en todo el espectro de la patología, no obstante existe una relación entre la gravedad de la cardiopatía congénita y la reducción de la calidad de vida¹⁸.

Cabe destacar, más allá de las conclusiones comunes establecidas, el estudio multicéntrico llevado a cabo en 2015 en Montpellier, Marsella y Bruselas, dirigido por Pascal Amedro *et al.*¹⁸, grupo especializado en el análisis de la calidad de vida, por ser especialmente riguroso metodológicamente, y explorar multitud de dimensiones en población infantil con CC. En este estudio se exploraron 10 dimensiones desde la perspectiva del paciente (Figura 6), y 5 desde la perspectiva de los padres/cuidadores (Figura 7). En él se observa que los pacientes con CC se perciben a sí mismos con un menor bienestar físico, una menor autonomía, menos recursos económicos, y con menos soporte social y de sus compañeros, que sus homólogos sanos. Asimismo, desde la perspectiva paterna se evidenció que los padres encontraban a sus hijos con un menor bienestar físico y psicológico, un menor soporte social, y un peor funcionamiento en la escuela.

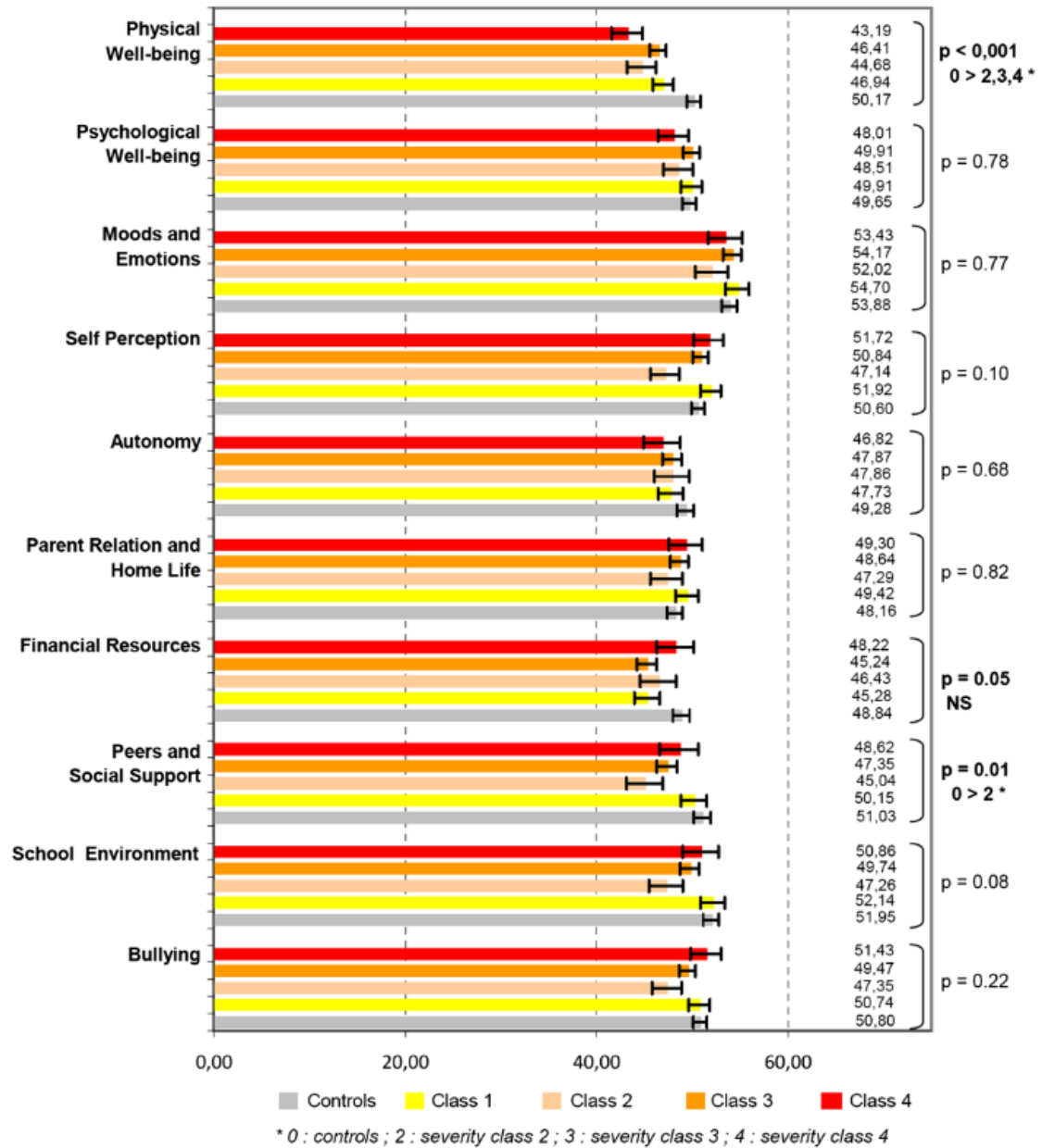


Figura 6. Puntuaciones de calidad de vida cumplimentadas por los pacientes en diferentes dimensiones, basadas en la gravedad de la cardiopatía, y ajustadas por género y edad (media ± EEM). Recuperado de: Amedro et al. Quality of Life of Children with Congenital Heart Diseases: A Multicenter Controlled Cross-Sectional Study.¹⁸

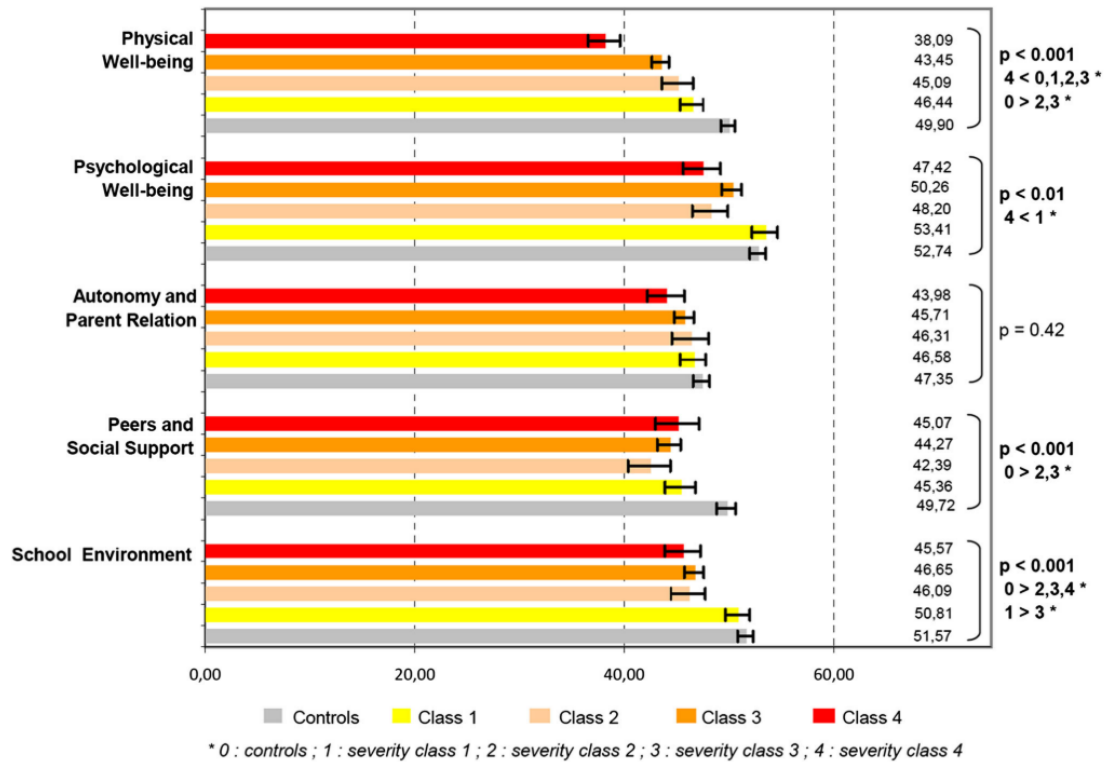


Figura 7. Puntuaciones de calidad de vida cumplimentadas por los padres en 5 diferentes dimensiones, basadas en la gravedad de la cardiopatía, y ajustadas por género y edad (media ± EEM). Recuperado de: Amedro et al. Quality of Life of Children with Congenital Heart Diseases: A Multicenter Controlled Cross-Sectional Study.¹⁸

Adicionalmente, se ha descrito en metanálisis y revisiones sistemáticas una mayor incidencia de problemas cognitivos, ansiedad, depresión, y una menor inteligencia operativa, especialmente en aquellas cardiopatías congénitas de mayor gravedad, con necesidad de múltiples intervenciones, o en edades muy tempranas de la vida.⁴⁰

La calidad de vida, con sus limitaciones conceptuales y operativas, y las fortalezas que le otorga el desarrollo de herramientas cada vez más robustas y validadas, continúa a día de hoy siendo uno de los “endpoints” más frecuentemente empleados para el análisis de la efectividad de cualquier intervención, por hacer referencia a aquello que en última instancia se pretende con la aplicación de una intervención: Vivir mejor.

En esta tesis doctoral la HRQoL se explorará de forma directa, e indirecta a través de el análisis de diferentes pruebas funcionales, que nos relatarán cómo se adapta el sujeto a las actividades cotidianas que realiza en su vida diaria.

Prueba de esfuerzo cardipulmonar: El paradigma funcional

En 1980 la OMS emitió un comunicado en el que afirmaba que las exploraciones con mayor rentabilidad para evaluar el impacto de la enfermedad crónica sobre la calidad de vida son las pruebas funcionales, es decir, aquellas que exploran de forma activa y global la capacidad del sujeto de llevar a cabo determinadas actividades relevantes para un correcto funcionamiento en la vida diaria.⁴¹

El desarrollo de las pruebas funcionales en el mundo de la cardiología del adulto ha experimentado un crecimiento notable en las últimas décadas, pero entre todas ellas cabría destacar papel de las pruebas de esfuerzo cardipulmonar (PECP). En el terreno de la insuficiencia cardiaca, más poblado por la incidencia de la enfermedad, numerosos estudios han establecido la relevancia del consumo de oxígeno máximo como factor pronóstico a múltiples niveles (mortalidad, reingreso, morbilidad, etc.), así como su importancia como indicador de calidad de vida.⁴² Así pues, el desarrollo de la investigación en torno a las PECP ha convertido rápidamente a estas pruebas en el “gold standard” para evaluar la gravedad de la enfermedad en diferentes poblaciones.⁴³

Entre estas poblaciones se encuentra la de adultos con CC, a los que se extendería la investigación tras el descubrimiento inicial de la utilidad de estas pruebas en el mundo de la insuficiencia cardiaca, materializándose esta en las guías de recomendación publicadas por la ESC en 2010, donde las PECP se solidificarían como una herramienta robusta para la evaluación y seguimiento de los adultos con cardiopatías congénitas, estableciendo su papel en la evaluación de la capacidad funcional y la calidad de vida, como medidas del éxito de las intervenciones realizadas.⁴⁴

Posteriormente, en 2018, la publicación por parte de la AHA/ACC de las guías de manejo de los pacientes adultos con CC⁴⁵ establecerían, con un grado de recomendación IIa (“Peso de la evidencia a favor de su utilidad/eficacia. Debería considerarse su realización”), que el uso en esta población de las PECP puede ser útil para la evaluación funcional del estado basal y el seguimiento de la evolución de la enfermedad, así como que el empleo de estas exploraciones es

de utilidad para guiar las recomendaciones de actividad física en los pacientes con CC.⁴⁶

Ergoespirometría pediátrica: Fundamentos y obstáculos

La función más importante del sistema cardiopulmonar es proporcionar flujo sanguíneo en cantidad suficiente para aportar el oxígeno necesario para satisfacer las necesidades metabólicas del organismo. El funcionamiento de este sistema se puede observar en su máxima actividad, con el mayor rendimiento posible, durante la actividad física de alta intensidad, como la producida de forma controlada por las pruebas de esfuerzo cardiopulmonar.

Durante el ejercicio, el sistema circulatorio sufre una serie de cambios fisiológicos para adaptarse a las necesidades del organismo, que en el sujeto normal implican un aumento de la frecuencia cardíaca que puede llegar a triplicarse, una reducción significativa de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares, un aumento del volumen sistólico de hasta el 50%, entre otras. La suma de estos cambios puede producir un aumento del gasto cardíaco que en ocasiones llega a ser 5 veces mayor que en reposo. Adicionalmente, se produce un incremento significativo de la precarga, y de la tensión arterial sistémica y pulmonar, que llegan a duplicarse.⁴⁷

En los pacientes con cardiopatías congénitas, de forma variable, su patología puede afectar a las adaptaciones descritas previamente, de modo que pueden presentar problemas para garantizar el aumento del gasto cardíaco, mantener una precarga ventricular adecuada,⁴⁸ o reducir sus resistencias vasculares pulmonares de una manera eficiente, así como la incapacidad de aumentar su frecuencia cardíaca, o alteraciones respiratorias derivadas de la deformación torácica producida por la cirugía.

La capacidad de los pacientes con CC para producir estos cambios adaptativos en su sistema cardiovascular y garantizar el correcto aporte de sangre a los tejidos nos proporciona información valiosa sobre los potenciales factores limitantes de los pacientes a la hora de realizar actividad física, y es por ello que las PECP, la prueba funcional por excelencia para evaluar esta capacidad adaptativa, se ha convertido en una herramienta con la utilidad y el peso actual.

El nuevo rol de las pruebas de esfuerzo cardiopulmonar como herramienta para la evaluación del paciente con CC comenzó su desarrollo en el mundo de la medicina del adulto, haciéndose extensible al niño de forma progresiva e inicialmente inconsistente, para comenzar a asentarse progresivamente a partir de la década de 2010⁴⁹.

La aplicación del conocimiento y las técnicas desarrolladas para la evaluación del rendimiento cardiopulmonar en la población pediátrica, no obstante, plantea una serie de retos de gran importancia que dificultan enormemente la realización de PECP en este grupo de pacientes. Estos están relacionados con el hecho de que el niño o adolescente es un ser en continuo y rápido desarrollo, cuyo tamaño y madurez está continuamente en cambio, lo que afecta enormemente al desarrollo de los sistemas musculoesquelético, cardiovascular, y neurohumoral, grandes responsables de la adaptación fisiológica al ejercicio físico.

El primero de ellos consiste en identificar las diferencias que existen entre los diferentes estadios madurativos de la edad pediátrica para cada una de las variables estudiadas. Aunque escasos, se han realizado estudios de calidad identificando tanto en el niño normal como en el caso de niños con diversas patologías, las variaciones más comunes en las diversas adaptaciones producidas con el ejercicio físico, entre niños y adultos.⁵⁰ La Figura 8 recoge las conclusiones de uno de los estudios más completos, llevado a cabo por Takken et al. en 2017.

En segundo lugar, y más complejo en planteamiento y resolución, existiría el obstáculo de la generación de valores de normalidad. El continuo desarrollo del niño, las variaciones interraciales y geográficas, las diferencias en los hábitos de actividad física de los diferentes países, así como la situación particular de cada uno de las patologías pediátricas, ha complicado enormemente la generación de valores de normalidad de aplicabilidad generalizada.

Si bien podemos encontrar multitud de trabajos científicos tratando de esclarecer el comportamiento de los valores de normalidad^{47,51-54}, cuya definición se hará necesaria para definir en función de éstos los resultados que consideraremos anormales, obstáculos como la definición de los tramos de edad o maduración,

la elección de las variables a emplear para la construcción de ecuaciones de regresión, o la variación en la metodología empleada para realizar las PECP, han condicionado que la recomendación general sea la generación de valores de normalidad propios de cada laboratorio⁵⁵, en base a los cuales establecer los límites de lo patológico en el entorno, con las condiciones de realización propias, y sobre la población con la que se han construido dichas referencias.

Variable	Difference with Adults
Cardiovascular	
$\dot{V}O_{2peak}$, L·min ⁻¹	Lower
$\dot{V}O_{2peak}$, ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	Higher
Submaximal HR, beats·min ⁻¹	Higher
HR _{peak} , beats·min ⁻¹	Higher
Stroke volume (sub)max, ml·beat ⁻¹	Lower
Cardiac output (at % $\dot{V}O_{2peak}$)	Lower
Arteriovenous oxygen difference (at % $\dot{V}O_{2peak}$)	Higher
Blood flow to muscle	Higher
Systolic and diastolic blood pressure, mm Hg	Lower
Myocardial ischemia	Rare
Pulmonary	
Tidal volume, L	Lower
Breathing frequency, breaths·min ⁻¹	Higher
$\dot{V}E_{peak}$, L·min ⁻¹	Lower
Ventilatory drive, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope	Higher
Ventilatory efficiency, $\dot{V}E/\dot{V}O_2$	Lower
Metabolic	
Fat oxidation	Higher
Carbohydrate oxidation	Lower
Peak blood lactate	Lower
Glycolytic capacity	Lower
A-lactic capacity	Lower
Lactate clearance	Same
Recovery after high-intensity exercise	Faster

Definition of abbreviations: HR = heart rate; HR_{peak} = peak heart rate; $\dot{V}E_{peak}$ = peak $\dot{V}E$; $\dot{V}O_{2peak}$ = peak $\dot{V}O_2$.

Figura 8. Diferencias entre niños y adultos en diferentes aspectos de la adaptación fisiológica al ejercicio físico en las pruebas de esfuerzo. Recuperado de: Takken et al. *Cardiopulmonary Exercise Testing in Pediatrics*.⁵⁰

Es por ello que en el presente trabajo se abordarán los obstáculos mencionados tratando de esclarecer, en el contexto de nuestras condiciones de realización de las pruebas y nuestra población, la respuesta de las variables resultado más relevantes de las PECP estableciendo estándares de normalidad, la respuesta general de la población con cardiopatías congénitas, y un análisis pormenorizado de las más frecuentes. De este modo se pretende mejorar la capacidad de

interpretación de dichas pruebas en nuestro contexto clínico, y estudiar la influencia específica de las patologías.

El desarrollo de la rehabilitación cardiaca

En el año 1772 el médico londinense William Heberden describía el caso de un paciente afecto de lo que cuatro años antes él mismo había descrito minuciosamente como *angina pectoris* que, tras la realización de una rutina de 30 minutos diarios de serrado de madera durante un periodo de 6 meses, presentó una mejoría notable de sus síntomas⁵⁶. Posteriormente, en 1799 Caleb Henry Parry describió, de forma independiente, los efectos de la actividad física en los pacientes que sufrían angina de pecho⁵⁷. La valiosa información contenida en estas publicaciones fue olvidada a partir de la descripción minuciosa del infarto de miocardio por James B. Herrick en 1912, en la que expresaba sus inquietudes al respecto del efecto del ejercicio sobre el incremento del riesgo de rotura de los aneurismas ventriculares y el aumento de la presión arterial, invitando a adoptar una actitud conservadora, lo que motivó que se realizara un manejo conservador de los pacientes de infarto de miocardio recomendando encamamiento de 6 a 8 semanas tras el evento.

Durante las primeras tres décadas del siglo XX, la investigación se enfocó en el desarrollo de métodos para clasificar y diagnosticar las enfermedades cardiacas y analizar la eficiencia circulatoria, y no sería hasta 1930, cuando el Servicio de Empleo del Estado de Nueva York, alarmado por el creciente número de trabajadores de baja por incapacidad, descubrió que el 80% eran pacientes coronarios que no habían regresado a sus puestos de trabajo, y que tan solo el 10% habían intentado cambiar de trabajo, poniendo de manifiesto las duras restricciones médicas de actividad impuestas sobre este grupo de pacientes⁵⁷. En 1940 se creó un grupo dentro de esta institución para evaluar las capacidades y los límites de estos trabajadores y ayudar a su reincorporación progresiva, constituyéndose como el primer pseudoprograma de rehabilitación.

A pesar de los esfuerzos realizados por este grupo, el programa fracasó por el escaso número de pacientes referidos y los métodos empleados para la clasificación de la enfermedad coronaria. No sería hasta 1952 cuando Levine and Lown cuestionarían de forma abierta la necesidad del reposo tras el infarto basándose en la situación vivida en la década de 1940 durante la segunda guerra

mundial, en la que debido a una necesidad apremiante de recursos humanos, estas restricciones fueron eliminadas. De las conclusiones de sus trabajos se extrae que “el encamamiento prolongado tras el infarto disminuye la capacidad funcional, mina la moral, y produce complicaciones”⁵⁸. Un año después, en 1953 Louis Katz afirmaba en el XIII congreso de la AHA que la comunidad debía estar preparada para deshechar el viejo dogma y aceptar el nuevo conocimiento, invitando al florecimiento de la investigación en rehabilitación cardíaca que se produciría en las décadas posteriores.

En la década de 1960 múltiples estudios probaron el beneficio de la actividad física temprana tras el infarto de miocardio, se estableció el notable impacto negativo del encamamiento sobre la capacidad funcional, y se estableció la importancia de la “prescripción” de ejercicio, entendido como una dosis durante un tiempo determinado. La comunidad científica aceptó que todos los pacientes presentaban mejorías en sus capacidades funcionales tras la instauración temprana de un programa de ejercicio bisemanal mantenido durante 3 meses⁵⁹. Estos hallazgos dieron pie al desarrollo de los primeros programas de fase I, en los que se logró disminuir la estancia hospitalaria, mejorar la capacidad funcional, y un retorno más rápido a la vida habitual.

A finales de 1960 Hellerstein creó el primer programa de rehabilitación para pacientes ya dados de alta, dando lugar al primer fase II de la historia, en el YMCA de Cleveland. A pesar de numerosas críticas por lo arriesgado de la propuesta, Hellerstein logró demostrar el beneficio fisiológico derivado del ejercicio regular progresivo, y su impacto sobre la morbimortalidad⁶⁰.

A partir del desarrollo previamente descrito como terapia en el terreno de la cardiopatía isquémica, la pregunta por la seguridad y la utilidad de la rehabilitación cardíaca se ha extendido progresivamente a otras áreas de la cardiología, y a otras poblaciones, entre ellas la que es objeto del presente trabajo, la de los niños con cardiopatías congénitas.

Actividad física, rehabilitación y cardiopatías congénitas

Desde que se realizó la primera ligadura de un ductus arterioso en 1938 de la mano de Robert Gross, o William Blalock llevara a cabo en 1944, impelido por Helen Taussig, la primera cirugía para la creación de una fístula sistémico-pulmonar en un paciente con Tetralogía de Fallot, mientras Gross y Crafoord trabajaban en perfeccionar la cirugía que permitiría la reparación quirúrgica de la coartación aórtica, los avances en el campo de la cardiología de las cardiopatías congénitas se han producido en multitud de esferas del conocimiento.

Una de estas esferas, de desarrollo reciente en población infantil, es la rehabilitación cardiopulmonar como herramienta terapéutica. El desarrollo de las técnicas previamente expuestas para evaluación de la capacidad aeróbica de los sujetos con cardiopatías congénitas ha permitido conocer y cuantificar dicha capacidad, y consecuentemente asociarla con otros factores, como la morbilidad, mortalidad, o la calidad de vida. Tras observar esta asociación, no se tardó en intentar extrapolar los beneficios obtenidos en el terreno de la cardiopatía isquémica del adulto al colectivo de pacientes con cardiopatías congénitas. La evolución de este área, como en el caso de la cardiopatía isquémica, previamente expuesto, debe partir de la premisa de que la realización de actividad física es segura, y de que ésta puede aportar beneficios a los pacientes que la realicen.

En la dirección de validar estas premisas existen numerosas publicaciones, llevadas a cabo principalmente en las últimas dos décadas, argumentando a favor de la seguridad de la práctica de actividad física y los programas de rehabilitación cardiaca en población adulta y pediátrica. La *American Heart Association* (AHA) publicó un *scientific statement* en 2013 dirigido por la Dra. Longmuir y el Dr. McCrindle en el que se puso de manifiesto que la actividad física es segura y aporta beneficios a corto y largo plazo⁶¹. En él se sugería que los efectos deletéreos del sedentarismo como productor de hipertensión, diabetes, obesidad, depresión, cáncer, y enfermedad cardiovascular aterosclerótica superaban, con mucho, a los riesgos que se asumían con la práctica de actividad física. También se apuntaba a la relación entre CC y

obesidad y factores de riesgo cardiovascular, y la importancia de mantener un estilo de vida cardiosaludable en este subgrupo de pacientes. Este mismo grupo fue el encargado de publicar las recomendaciones específicas de actividad física y participación en actividades deportivas para las diferentes cardiopatías congénitas en función de su situación, estableciendo el marco en el que se basarían la mayoría de guías específicas de actividad física en el campo⁶².

En paralelo a la respuesta a la pregunta del efecto y la seguridad de la actividad física en los pacientes con cardiopatías congénitas, cuya respuesta era necesaria para poder situar a la rehabilitación en el lugar de “intervención terapéutica”, se ha estado intentando dar respuesta, especialmente en las últimas dos décadas, a las preguntas sobre la efectividad, seguridad, y optimización de la metodología de intervención en rehabilitación cardíaca.

A pesar de que existen trabajos estudiando los efectos de la rehabilitación cardíaca pediátrica desde el año 1990, previos al desarrollo de la ergoespirometría^{63,64}, en los que se apuntaba que los programas de actividad física mejoraban la tolerancia a la fatiga, la capacidad funcional, la confianza a la hora de establecer relaciones sociales, y podían mejorar la hemodinámica de los pacientes, no fue hasta 2012 cuando la Dra. Úbeda realizó la primera revisión sistemática sobre rehabilitación cardiopulmonar pediátrica en cardiopatías congénitas, bajo la dirección del Dr. Rhodes. En este trabajo se exploró la metodología, muy heterogénea, de todos los programas de rehabilitación cardiopulmonar pediátricos en CC hasta la fecha, supervisados y domiciliarios, identificando el trabajo aeróbico y el trabajo de fuerza como los dos componentes nucleares de todos los programas ensayados. Por otro lado, mejoró la confianza en la seguridad de dichos programas en su conjunto y metodologías, reforzando la idea de que la actividad física, en general, constituye una práctica segura. Por último, la autora lanzaba un mensaje a la comunidad, que serviría de estímulo para la investigación y para el desarrollo de programas a nivel global: Era necesario mejorar nuestro conocimiento sobre la estructura óptima y la eficacia de estos programas (incluyendo nuevos resultados de medida a parte de las pruebas de esfuerzo cardiopulmonar), y su utilización estaba muy por debajo de lo esperable con los datos disponibles hasta el momento⁶⁵.

El interés suscitado en el campo de forma global, añadido a la publicación de una revisión sistemática que puso de manifiesto la necesidad de organización, sistemática, e investigación en el campo, vino acompañado de un aumento significativo en las publicaciones sobre rehabilitación cardiaca pediátrica a partir del año 2012 (Figura 9).

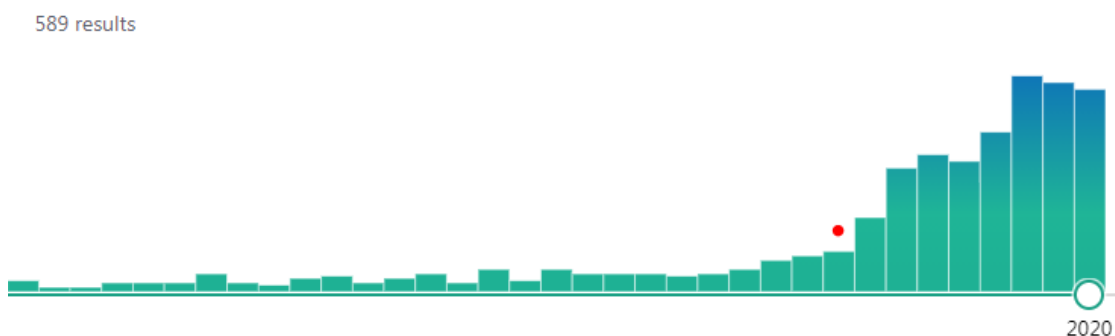


Figura 9. Evolución del número de artículos publicados en PubMed categorizados bajo el epígrafe de búsqueda "Pediatric Cardiac Rehabilitation". El punto rojo indica 2012, año a partir del cual se observa un incremento notable de las publicaciones en el área.

Como respuesta a la problemática expresada, esta misma autora publicaría un año más tarde un manuscrito demostrando la relación beneficiosa entre la práctica de actividad física regular y la mejora de la capacidad aeróbica y funcional de los pacientes adultos con CC⁶⁶. Adicionalmente, hasta la fecha actual se han realizado numerosos trabajos intentando poner en valor la utilidad de los programas de rehabilitación cardiopulmonar⁶⁷⁻⁷².

Estos programas han evolucionado en el mundo de las cardiopatías congénitas desde aquellos inicialmente compuestos únicamente por ejercicio aeróbico controlado y poco individualizado a programas que incluyen control de los factores de riesgo cardiovascular, intervenciones psicosociales, y la individualización de la actividad física supervisada.⁷³

En las últimas guías publicadas por la AHA/ACC sobre el manejo de pacientes con cardiopatías congénitas,⁴⁵ se establece la recomendación con evidencia de clase I en favor de la evaluación por parte de los clínicos de los niveles de actividad de los sujetos de forma regular, y el consejo sobre los tipos e intensidades de ejercicios apropiados para su estado clínico. Asimismo, se identifica al personal de los servicios de rehabilitación como clave en las recomendaciones de personal para los programas de CC. Por último, se indica que la rehabilitación cardíaca puede ser útil para mejorar la capacidad de ejercicio de este subgrupo de pacientes, así como la calidad de vida, recomendando su realización de forma unánime, y realizando un llamamiento generalizado a la participación de los pacientes en los programas de rehabilitación.⁷⁴

Así pues, el presente trabajo pretende continuar el camino emprendido hace hoy más de 20 años, para ampliar nuestro conocimiento sobre las posibilidades de la rehabilitación cardiopulmonar como herramienta terapéutica, así como las de las pruebas de esfuerzo cardiopulmonar como herramienta diagnóstica, en el terreno de las cardiopatías congénitas. Con este esfuerzo se pretende sumarnos, junto con familias, investigadores, asociaciones, y sobretodo pacientes, a la carrera por conseguir una mejor calidad de vida.

En palabras de la célebre física y química Marie Curie: “No hay nada en la vida que deba ser temido, sino comprendido. Ha llegado el momento de comprender más, para que podamos temer menos.”

Objetivos

Debemos hacerlo todo tan simple como sea posible. Pero no más simple.

- *Albert Einstein.*

2. Objetivos

Los objetivos de esta tesis doctoral han sido divididos en dos grandes bloques de trabajo:

1. Bloque PECP: Este primer bloque está orientado hacia incrementar el conocimiento sobre el uso de las PECP en el ámbito de las cardiopatías congénitas infantiles y poner de manifiesto su importancia.
2. Bloque RHB: En este segundo bloque se realiza una selección reducida de los pacientes estudiados en el primer bloque y se estudia la influencia de un programa de atención integral y rehabilitación cardiopulmonar sobre diversos factores.

Los objetivos parciales de dichos bloques se resumen en los siguientes puntos:

Bloque PECP

1. Puesta en marcha un programa de realización de pruebas de esfuerzo cardiopulmonar pediátricas en el HUIP La Fe.
2. Construcción de los valores de referencia pediátricos en población sana de los parámetros más utilizados, adaptados a las condiciones de nuestro laboratorio de esfuerzo.
3. Evaluar las diferencias entre el niño sano y la población pediátrica con cardiopatías congénitas.
4. Crear una plataforma universal, gratuita, y accesible, orientada a la interpretación de pruebas de esfuerzo cardiopulmonar pediátrico en la edad infantil.

Bloque RHB

1. Diseñar y poner en marcha un programa de atención integral y rehabilitación cardiopulmonar dirigido al paciente pediátrico con cardiopatía.
2. Evaluar el impacto del programa sobre la calidad de vida del paciente y sus progenitores en las esferas biológica, psicológica y social.

3. Analizar el efecto del programa sobre las capacidades aeróbicas de los sujetos y su comportamiento en las pruebas de esfuerzo cardiopulmonar.
4. Estudiar el impacto del entrenamiento físico sobre el desarrollo de la función de la musculatura periférica y la musculatura respiratoria.
5. Analizar el perfil metabólico en orina de nuestra población rehabilitada, y estudiar el efecto de la rehabilitación sobre el mismo, así como la relación de los metabolitos encontrados con las variables obtenidas en las pruebas iniciales.

Material y Métodos

En la forma, concisión. En el pensar, precisión. En la vida, decisión.

- *Victor Hugo (1802-1885).*

3. Material y métodos

3.1 Consideraciones éticas y diseño de estudio

3.1.1 Comités éticos y autoridades

En el presente estudio se respetaron los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki y las normas de Buena Práctica Clínica. El estudio fue sometido a evaluación y aprobado por el Comité Ético del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe y el HUIP La Fe de Valencia el 7 de noviembre de 2017 con código 2017/0506.

3.1.2 Consentimiento informado

El consentimiento informado (CI) se presentaba a los pacientes y sus familias durante la realización de las PECP, detallando la naturaleza del estudio, las implicaciones para el paciente si aceptaba a participar en el mismo, los condicionantes que constaban en el protocolo así como los potenciales riesgos asociados a la participación del estudio. El CI comprendía la aceptación de participación en el estudio así como el permiso para acceder a la historia clínica. Constaba con claridad la facultad de los participantes de abandonar el estudio en cualquier momento sin perjuicio de su atención sanitaria y sin obligación de declarar las causas de abandono. Se ofrecía el tiempo que deseaban para valorar la información y consultar todo aquello que precisaba de aclaración para tomar la decisión de participar o no en el estudio. El CI por escrito constaba de la firma y fecha del participante junto con la firma y fecha de sus familiares, y el médico responsable del estudio. El documento original del CI se conservaba en el archivo del investigador, y se entregaba una copia al paciente. Todos los pacientes firmaron el correspondiente CI previamente a su inclusión en el estudio.

3.1.3 Protección de datos

Se adoptaron las medidas necesarias para el cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Los datos originales fueron conservados en el CS y

solamente podían tener acceso a ellos los investigadores del estudio, y la/s persona/s encargada/s de la monitorización, el Comité Ético de Investigación Clínica. Los datos que se incluían en el estudio eran identificados mediante un código pseudoanonimizado. El investigador era la única persona que podía conocer el origen de los datos recogidos y asociarlos al paciente. Los investigadores principales y colaboradores que participaban en el estudio, tomaron las medidas oportunas, al procesar y tratar los datos, para protegerlos y evitar el acceso a los mismos de terceros no autorizados.

3.1.4 Diseño del estudio

El diseño y la redacción del estudio se realizó de acuerdo con los estándares establecidos en 2007-2008 por el *STROBE Statement*^{75,76} para la elaboración de protocolos y publicaciones de estudios observacionales y de cohortes.

Para los objetivos propuestos se consideró óptimo un diseño longitudinal de cohorte prospectiva. Los pacientes fueron incluidos en el estudio en el curso de su asistencia normal, estando su inclusión y asignación condicionada a criterio clínico y a su evolución, y las intervenciones planeadas dentro del marco asistencial del programa de pruebas de esfuerzo y rehabilitación cardiopulmonar de la sección de cardiología infantil del HUIP La Fe.

La inclusión de un grupo control en la rama de rehabilitación del estudio fue ampliamente discutida previamente a la aprobación del diseño final, considerando su importancia para establecer la relación causal entre la rehabilitación y los beneficios obtenidos. Finalmente fue reemplazada por la realización de un seguimiento posterior de los mismos pacientes ya que la configuración de un grupo control homogéneo resultó imposible considerando la variabilidad presentada por los pacientes, el bajo tamaño muestral, y la multitud de pruebas que se debían realizar, observándose una tendencia negativa de las familias hacia este tipo de diseño en un muestreo inicial previo al diseño realizado durante las entrevistas clínicas en las consultas médicas habituales.

Todas las consultas médicas, entrevistas realizadas, actividades propuestas, y valoraciones descritas tuvieron lugar durante la atención médica y rehabilitación en las unidades de Cardiología Pediátrica y de Rehabilitación del HUIP La Fe.

3.2 Población y reclutamiento

3.2.1 Rama PECP

La selección de pacientes para la rama de PECP se realizó siguiendo los siguientes criterios de inclusión:

1. Edad comprendida entre 7 y 16 años.
2. Estatura mayor de 135 cm.
3. Lectura de la hoja de información al paciente y el consentimiento informado para la realización de prueba de esfuerzo y la inclusión en el estudio clínico.
4. Presencia de indicación para la realización de PECP, bajo alguno de los siguientes criterios⁵⁵:
 - a. Evaluación de síntomas o signos específicos inducidos por el ejercicio o que empeoran con el mismo.
 - b. Identificar, evaluar y cuantificar respuestas anormales al ejercicio en pacientes pediátricos con alteraciones cardíacas, pulmonares, u orgánicas de otro tipo, incluyendo la presencia de arritmias y raramente isquemia coronaria.
 - c. Evaluar la eficacia de tratamientos médicos o quirúrgicos específicos.
 - d. Analizar la capacidad funcional de los pacientes para actividades deportivas recreacionales y competitivas.
 - e. Establecer el pronóstico de la afección, realizando evaluación basal y medidas seriadas en el tiempo.
 - f. Ayudar a diseñar un programa preciso y adecuado de rehabilitación cardíaca para el paciente en cuestión.
 - g. Generar datos y conocimientos al respecto de la rehabilitación y las pruebas de esfuerzo con fines de investigación institucional.

Se excluyó a aquellos pacientes con incapacidad o contraindicación para la realización de PECP^{55,77}, definida como:

1. Imposibilidad para realizar la prueba de esfuerzo por falta de coordinación, colaboración, u otras limitaciones físicas y/o psíquicas.

2. Presencia de arritmias cardíacas con mal control con potencial para producir inestabilidad hemodinámica.
3. Situación de insuficiencia cardíaca no estabilizada.
4. Diagnóstico reciente de miocarditis o pericarditis en los últimos 6 meses.
5. Presencia de obstrucción severa del tracto de salida izquierdo considerada de riesgo para la realización de la prueba.
6. Existencia de hipertensión arterial severa.
7. Diagnóstico de embolismo pulmonar.

Previamente a la realización de la PECP, y confirmando la selección tras los hallazgos encontrados en la misma, se clasificó a los pacientes en una de tres categorías:

1. Pacientes con cardiopatías congénitas. (Grupo CC)
2. Pacientes con alteraciones cardiológicas estructurales o eléctricas no congénitas. (Grupo Otros)
3. Pacientes sanos. (Grupo Sanos)

Los pacientes estudiados fueron considerados parte del primer grupo (CC) si existía un diagnóstico confirmado de las siguientes patologías:

- ALCAPA
- Atresia pulmonar con CIV
- Atresia pulmonar con septo íntegro
- Anillo vascular verdadero
- Coartación aórtica
- Canal aurículo-ventricular
- Comunicación interauricular
- Comunicación interventricular
- Drenaje venoso pulmonar anómalo total o parcial
- D-Transposición de grandes arterias
- L-Transposición de grandes arterias
- Ductus arterioso persistente
- Enfermedad de Ebstein y displasia tricúspide severa
- Estenosis o insuficiencia aórtica congénitas o postquirúrgicas

- Estenosis pulmonar
- Fístula coronaria
- Hipoplasia de rama/s pulmonar/es
- Interrupción de arco aórtico
- Pacientes de cualquier cardiopatía de origen con cirugía de Glenn
- Pacientes de cualquier cardiopatía de origen con cirugía de Fontan
- Taussig-Bing
- Tetralogía de Fallot
- Trasplante cardiaco con enfermedad de origen de causa congénita o desconocida
- Truncus arterioso
- Ventrículo derecho de doble salida

Se incluyó en el grupo de “Otras anomalías cardíacas” a aquellos pacientes que cumplían alguno de los siguientes criterios:

1. Diagnóstico de alteraciones del ritmo cardíaco sin presencia de cardiopatía estructural:
 - a. Bloqueos A-V
 - b. Extrasistolia supraventricular
 - c. Extrasistolia ventricular
 - d. Preexcitación
 - e. Diagnóstico de taquicardias supraventriculares
 - f. Bloqueo completo de rama derecha
 - g. Ritmo nodal o idioventricular
2. Canalopatías
3. Miocardiopatías adquiridas (miocarditis, disfunción ventricular, etc.)
4. Anomalías o deformidades de la caja torácica
5. Cardiopatías familiares con fenotipo presente
6. Enfermedad de Kawasaki con o sin afectación coronaria

Se consideró pacientes sanos a aquellos sin antecedentes de otras patologías, con estudio cardiológico (anamnesis, electrocardiograma y ecocardiografía)

normal, y con resultado de la prueba de esfuerzo sin hallazgos patológicos, que fueron remitidos por alguno de los siguientes motivos:

- Estudio estándar de capacidad funcional en paciente sano
- Evaluación para la práctica deportiva
- Fatiga con el ejercicio
- Mareos y presíncope
- Dolor torácico
- Presencia de historia familiar de muerte súbita u otras alteraciones cardiacas con estudio del paciente normal

3.2.2 Rama RHB

Tras la realización de la PECP, se incluyó en la rama de rehabilitación a los pacientes que cumplieron los siguientes criterios:

1. PECP con resultado válido e interpretable.
2. Existencia de una limitación a la capacidad funcional, en forma de consumo de oxígeno inferior al 80% del predicho, carga máxima inferior al 75% de la predicha, o desacondicionamiento significativo con valores límite de consumo de oxígeno y carga.
3. Voluntad de participación del menor y sus padres o tutores tras una explicación detallada de las actividades del programa y sus requerimientos y compromisos.
4. Lectura de la hoja de información al paciente y firma del consentimiento informado para la realización de las actividades de la rehabilitación y la participación en el estudio.

3.3 Estructura del programa IMPROVE

El programa de asistencia integral y rehabilitación llevado a cabo en el presente trabajo se denominó IMPROVE (Initiative for Monitored Pediatric Rehabilitation Oriented Via Exercise testing). La estructura del programa IMPROVE esta diseñada teniendo como núcleo central las sesiones de rehabilitación que se describen posteriormente en el apartado “3.10. Rehabilitación cardiopulmonar - Intervención”. Este eje, representado en la Figura 10, consta de 24 sesiones de entrenamiento en torno a las cuales se van a organizar los siguientes elementos adicionales:

- Sesiones de bienvenida y asesoramiento a la actividad física: Se realizó un total de cuatro sesiones con la familia por grupo, para introducirles las actividades del programa, fomentar la tranquilidad de los padres, y explicar posteriormente en las semanas 8 y 16 los progresos de los pacientes y las actividades que podían realizar.
- Sesiones de consejo nutricional: Un total de tres sesiones, al comienzo, y en las sesiones 8 y 16, en las que los pacientes y las familias se reúnen con la especialista en nutrición y tras una anamnesis y recomendaciones generales en la primera visita, se reeducan los hábitos alimentarios, y se orienta a la unidad familiar para mejorar sus prácticas dietéticas.
- Evaluación e intervención psicológica: Aprovechando las mediciones de calidad de vida llevadas a cabo por las especialistas en psicología infantojuvenil, efectuaron al comienzo, al final, y a los 6 meses del programa, se realizaron entrevistas clínicas tras los cuestionarios para identificar potenciales problemas en los sujetos del programa, y ofrecer los servicios de los profesionales. Estos fueron solicitados en el caso de tres sujetos, y la frecuencia de las sesiones e intervenciones psicológicas se establecieron en función del criterio profesional y dependiendo del problema por el que se solicitó.
- Evaluación por rehabilitación: Se realizó una evaluación preliminar por parte de rehabilitación en la que se estudió a los pacientes para detectar posibles lesiones a nivel locomotor que requirieran de una adaptación de

las actividades a realizar, y aspectos específicos a tratar durante las sesiones de rehabilitación.

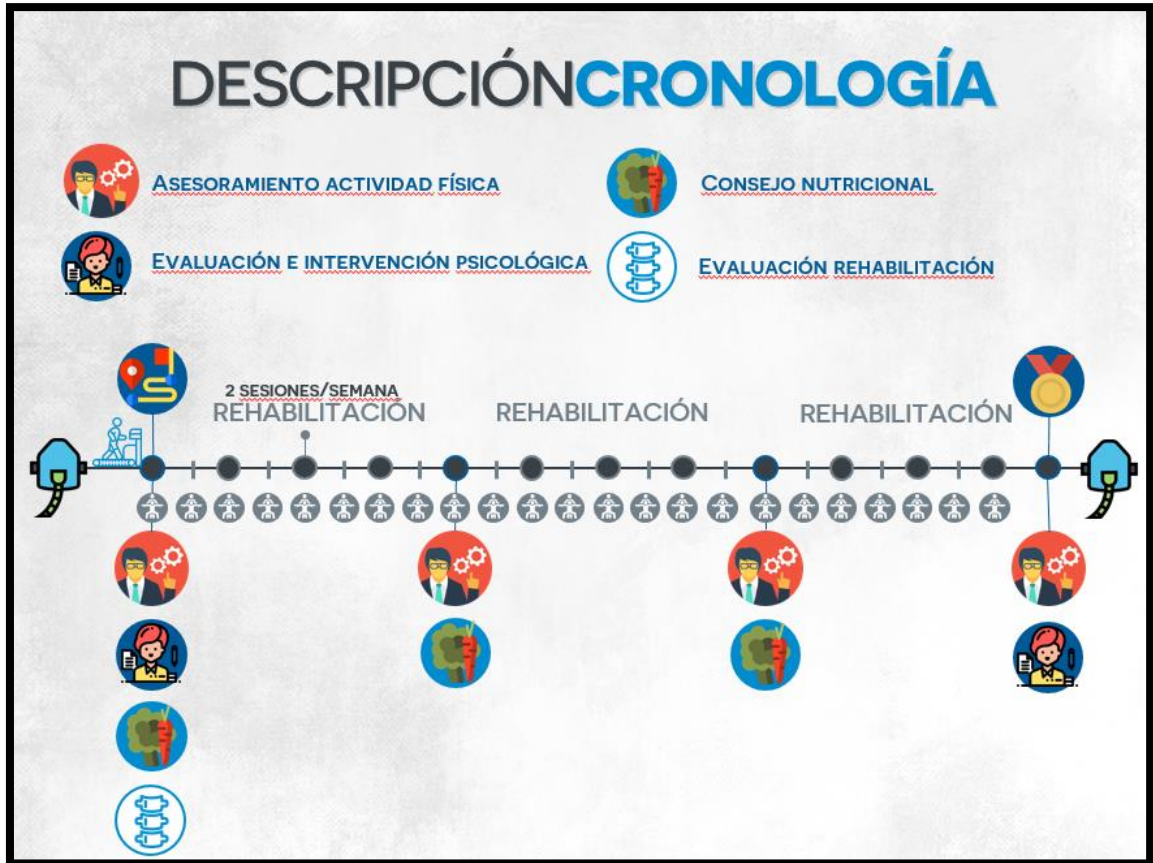


Figura 10. Cronología de la estructura de sesiones del programa IMPROVE. El eje central representa las 24 sesiones de rehabilitación (círculos y rayas), y los iconos las diferentes sesiones, y el momento en el que están programadas.

3.4 Somatometría

Previamente a la realización de la PECP se registró peso, talla, porcentaje de grasa corporal, distancia puente-mentón (empleada para la colocación de las mascarillas según las indicaciones y plantilla del fabricante) y pliegues tricípital, bicipital suprailíaco y subescapular.

Posteriormente se calculó el índice de masa corporal según la fórmula clásica [peso (kg) / talla (m)²], la superficie corporal acorde a las ecuaciones de Haycock⁷⁸, la masa magra [peso – (peso * porcentaje grasa corporal)].

Se calculó el Z-Score de peso, talla, índice de masa corporal y pliegues cutáneos para cada edad y sexo empleando las ecuaciones de distribución de población española más recientemente publicadas por Carrascosa et. al^{79,80}.

Las medidas de peso y porcentaje de grasa corporal se realizaron empleando una báscula electrónica TANITA BC-545N (Tanita Corporation of America, Inc., 2625 South Clearbrook Drive, Arlington Heights, Illinois 60005, USA), validada para la medición de pacientes mayores de 6 años.

La medición de la talla se llevó a cabo mediante el uso de un tallímetro convencional (SECA, Hammer Steindamm 3, 22089 Hamburgo, Alemania) con calibración certificada recientemente por el servicio técnico del centro.

3.5 Pruebas de esfuerzo cardiopulmonar (PECP)

3.5.1 Realización de PECP y procesado inicial de los datos.

Las PCEP fueron realizadas empleando un cicloergómetro de frenado electrónico (eBike basic, GE Healthcare, 9900 Innovation Drive Wauwatosa, WI 53226, U.S.A.).

Todas las pruebas se realizaron siguiendo el mismo protocolo, comenzando con una fase de reposo de 2 minutos de duración, seguida de una fase de pedaleo sin carga de otros 2 minutos de duración, y posteriormente procediendo según el protocolo de Godfrey^{81,82}, incrementando la carga de forma continua en intervalos de 10,15 o 20 W/min en función de la altura del paciente, según lo indicado en la Tabla 1.

Tabla 1. Progresión de la carga en el protocolo de Godfrey

Altura (cm)	<125	125-150	>150
Carga inicial (W)	10	15	15
Incrementos de carga (W/min)	10	15	15

Se animó vigorosamente a todos los pacientes a alcanzar el máximo rendimiento, acompañando la prueba de música a un ritmo de 120-130 bpm, seleccionada para motivarles y ayudarles a mantener un ritmo constante entre 60 y 70 rpm.

Se realizó una espirometría a todos los pacientes previamente al inicio de la PECP acorde a los estándares propuestos por la American Thoracic Society^{83,84}.

Se registró de forma continua, a lo largo de toda la prueba, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno, frecuencia respiratoria, volumen corriente, consumo de oxígeno (VO_2), producción de dióxido de carbono (VCO_2), carga de trabajo, y electrocardiograma.

El análisis de gases, frecuencia respiratoria y volumen corriente se realizó empleando un analizador de gases Cortex Metalyzer 3B (CORTEX Medical, CORTEX Biophysik GmbH, Walter-Köhn-Str. 2d, 04356 Leipzig, Germany). Como interfase para la conexión del neumotacógrafo y el analizador de gases

se emplearon las mascarillas Hans Rudolph 7450 V2 (Hans Rudolph Inc., 8325 Cole Parkway, Shawnee, KS 66227), en sus tamaños “Medium”, “Small”, “Extra-smal” y “Petite”, ajustando el tamaño a las mediciones realizadas con la plantilla oficial según las instrucciones proporcionadas por el fabricante.

Se registró la tensión arterial de forma manual mediante el uso de un esfigmomanómetro CRITIKON® DURA-CUF (GE Healthcare, FIN-00031 GE, Finland) acorde a la edad y envergadura del paciente y un fonendoscopio Riestter, mediante la técnica clásica (ruidos de Korotkoff). La medida se realizó al principio de la prueba, cada 2 minutos, al final de la fase de ejercicio, y a los 2 y 4 minutos de la recuperación.

El registro de saturación de oxígeno arterial se realizó por duplicado para confirmación mediante el uso de un saturímetro de pinza proporcionado por el fabricante (CORTEX) y un monitor externo Dash™ 2500 (GE Healthcare 8200 Tower Ave. Milwaukee, WI 53223, U.S.A.).

Para el registro y visualización a tiempo real de los datos ECG, y gráficas de Wasserman, así como para el procesado inicial de los datos y la generación de informes médicos, se empleó el software MetaSoft v3.9.52 (CORTEX Medical, CORTEX Biophysik GmbH, Walter-Köhn-Str. 2d, 04356 Leipzig, Germany) integrado junto con CardioSoft V5.1 (GE Medical Systems Information Technologies, Inc. 8200 West Tower Avenue, Milwaukee, WI 53223, U.S.A.).

Tras la realización de la prueba se calcularon manualmente los umbrales ventilatorios mediante una combinación de los 3 métodos descritos⁸⁵, eligiendo los más indicados en función de la facilidad de cálculo por la morfología de las gráficas obtenidas (V-Slope method, Equivalentes ventilatorios, End-Tidals method). Se ajustó el cálculo de VO_{2p} a una media de 10 segundos en el pico de intensidad. Se ajustó manualmente el intervalo de cálculo de la pendiente VE/VCO_2 para evitar la inclusión del intervalo de la prueba posterior a VT2.

3.5.2 Interpretación de las PECP

La interpretación de la espirometría se realizó empleando los valores de normalidad publicados por Zapletal et. al.⁸⁶

La estimación de la frecuencia cardiaca máxima se realizó según la fórmula de Karvonen ($220 - \text{edad}$). Se empleó esta aproximación clásica a la frecuencia cardiaca, a pesar de existir ecuaciones de poblaciones singulares más concretas,⁸⁷ con mejor ajuste a la evolución de la frecuencia para la edad, por su reproducibilidad, parsimonia, y uso generalizado.

Para estimar la carga de trabajo máxima de cada sujeto se empleó la ecuación propuesta por Harkel et al.⁵¹

El cálculo del consumo de oxígeno pico predicho para cada sexo se realizó utilizando la ecuación en función de la altura propuesta por Cooper et al.⁸⁸

El pulso de oxígeno se calculó mediante la fórmula VO_2/FC . La predicción del pulso de oxígeno máximo para cada sujeto se realizó empleando la ecuación propuesta por Wasserman et al,⁸⁵ modificando a la clásica ecuación de Cooper et al.⁸⁹

El cálculo del OUES se realizó según lo propuesto por Baba et al.^{90,91} calculando la pendiente de la recta del consumo de oxígeno frente al logaritmo de la ventilación minuto, y comparando los valores resultantes con los propuestos por Bongers *et al.* y Ackerman *et al.*^{54,87}

El Z-Score de tensión arterial sistólica en ejercicio máximo se estimó mediante el método LMS, explicado a tal efecto en una población similar en el manuscrito publicado por Kaafarani *et al.* en 2017.⁹²

El resultado de los valores de VT1 y la pendiente VE/VCO_2 se compararon con las referencias publicadas por el grupo holandés de Tim Takken en una población sana de similar edad y antropometría.⁸⁷

El cálculo de umbrales se realizó según lo previamente indicado, tras terminar la prueba de esfuerzo, y mediante una combinación de los tres métodos explicados en el punto 3.5 del presente trabajo.

3.6 Evaluación de la calidad de vida (HRQoL)

Se realizó un estudio completo explorando la calidad de vida de todos los pacientes incluidos en el estudio, así como de sus padres o responsables legales, mediante la realización de cuestionarios de HRQoL de forma directa.

La cumplimentación de estos cuestionarios fue supervisada por una experta en psicología infantil con experiencia en el uso de escalas y cuestionarios pediátricos de calidad de vida, salud y función cognitiva. Previamente a efectuar los cuestionarios se realizó una explicación del funcionamiento de los mismos al paciente y a ambos progenitores. Posteriormente se entregaron los cuestionarios pertinentes a los padres (un único cuestionario) y al paciente, y se separó al paciente de sus padres para realizar la cumplimentación de forma individual y acompañada por la psicóloga, mientras los padres rellenaron los cuestionarios de forma conjunta, pudiendo resolver las dudas que les surgieran con la psicóloga en cualquier momento.

La evaluación de HRQoL se realizó mediante un conjunto de cuestionarios con traducción oficial al castellano, orientados a explorar diferentes dimensiones del paciente y su entorno, todos pertenecientes a la familia Pediatric Quality Of Life (PedsQL™),²⁷ incluyendo:

PedsQL™ 4.0 Generic Core Module: Cuestionario con 23 ítems contribuyendo a 4 subescalas: “Física”, “Emocional”, “Social”, y “Estudios”. Este cuestionario fue contestado por el paciente y por sus padres en sus versiones correspondientes de forma separada.

PedsQL™ Cardiac Módulo 3.0: Contiene 27 ítems explorando 6 dimensiones diferentes: “Problemas cardíacos”, “Tratamiento”, “Percepción de la apariencia física”, “Ansiedad”, “Problemas cognitivos” y “Comunicación”. Este cuestionario fue contestado por el paciente y por sus padres en sus versiones correspondientes de forma separada.

PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale: Contiene 18 ítems distribuidos en 3 dimensiones: “Fatiga general”, “Fatiga relacionada con el descanso/sueño” y

“Fatiga cognitiva”. Este cuestionario fue contestado por el paciente y por sus padres en sus versiones correspondientes de forma separada.

PedsQL™ Cognitive Functioning Scale: Contiene 6 ítems en una sola dimensión: “Funcionamiento Cognitivo”. Este cuestionario se entregó únicamente a los padres de los pacientes.

PedsQL™ Family Impact Module 2.0: Contiene 36 ítems distribuidos en 8 dimensiones: “Funcionamiento físico”, “Funcionamiento emocional”, “Funcionamiento social”, “Funcionamiento cognitivo”, “Comunicación”, “Preocupaciones”, “Actividades diarias” y “Relaciones familiares”. Este cuestionario fue cumplimentado por los padres de los pacientes, en su versión del último mes y de la última semana.

Todos los tests se realizaron en su traducción oficial al castellano. Se eligió para cada uno de los tests realizados la versión acorde a la edad del paciente en el momento del inicio del programa. Se entregó al paciente la versión para el paciente, y a los familiares la versión para padres. Todos los tests fueron cumplimentados en una escala del 0 al 4 (Likert scale), y posteriormente transformados a una escala de 0 a 100 mediante la fórmula $[0=100, 1=75, 2=50, 3=25, 4=0]$. El resultado de cada dimensión se realizó sumando cada uno de los ítems de la dimensión y dividiendo por el número total de ítems. En caso de no tener respuesta en más del 50% de los ítems solicitados del cuestionario no se tomó el resultado como válido para análisis.

Adicionalmente al uso de los cuestionarios PedsQL™, se decidió emplear un cuestionario validado para la realización de estudios de evaluación económica del impacto de una intervención sanitaria, escogiendo el cuestionario más validado para este fin⁹³, el EQ-5D-5L™, en su versión pediátrica, EQ-5D-Y™, traducida al castellano, y con una correlación demostrada⁹⁴ con el EQ-5D-5L™. Este cuestionario fue rellenado por los pacientes tras la realización de los cuestionarios PedsQL™, con ayuda de la psicóloga.

Todos los análisis de calidad de vida mencionados fueron realizados en tres momentos del tiempo:

- Una semana antes del inicio del programa de rehabilitación

- En las dos semanas posteriores a la finalización del programa
- Seis meses tras la finalización del programa.

Todos los datos fueron registrados, y transferidos a una base de datos de HRQoL por la psicóloga encargada de la evaluación de HRQoL previamente a su procesado y análisis.

3.7 Evaluación de la musculatura respiratoria

Tras la inclusión en el programa se realizó una evaluación de las capacidades de la musculatura respiratoria de todos los sujetos.

Se realizó una evaluación de la presión inspiratoria máxima (PIM, cmH₂O) y la presión espiratoria máxima (PEM, cmH₂O), definidas como las presiones máximas que pueden genera y mantener el conjunto de la musculatura respiratoria contra un circuito ocluido durante al menos un segundo⁹⁵.

La medición se realizó empleando un dispositivo MicroRPM (Carefusion, VYAIRE MEDICAL, INC, U.K.), y realizando un mínimo de tres determinaciones válidas, con descansos entre ellas de un minuto. Se registraron todas, y como variable resultado se tomó el mayor valor de los tres extraídos.

Esta determinación se realizó en tres momentos del tiempo:

1. Inmediatamente antes de la primera sesión de rehabilitación
2. Previamente a la última sesión de rehabilitación
3. Transcurridos 6 meses desde la última sesión de rehabilitación

La evaluación descrita fue realizada por fisioterapeutas expertos en fisioterapia respiratoria y con experiencia en la realización de las determinaciones mencionadas en pacientes pediátricos.

3.8 Test de los 6 minutos marcha

Todos los pacientes fueron sometidos a una prueba de los 6 minutos marcha (6MWT) como evaluación alternativa general de la capacidad aeróbica.

La evaluación se realizó bajo supervisión de cardiólogos pediátricos y por parte de fisioterapeutas especializados en la realización de esta prueba en población pediátrica.

La prueba se llevó a cabo siguiendo los estándares recomendados por la American Thoracic Society⁹⁶, y la preparación de los pacientes se llevó a cabo indicando a los pacientes y sus familiares que acudieran con ropa cómoda, y evitaran la actividad física y la ingesta durante las dos horas previas a la realización del test. Todos los tests fueron realizados a la misma hora del día.

Durante la prueba se registró la distancia recorrida (metros), la puntuación en la escala de Borg (1-10), la disnea presentada (1-10), la frecuencia cardiaca (lpm) y la saturación de oxígeno (%) por medio de un saturímetro portatil de dedal

Por motivos de seguridad, todos los test fueron realizados en los pasillos de una sala de hospitalización, con acceso inmediato a un carro de reanimación conteniendo un desfibrilador y todo el material necesario en caso de parada cardiorespiratoria.

3.9 Evaluación de fuerza

La cuantificación de la fuerza muscular periférica se realizó durante la semana previa al inicio del programa, dentro de la semana posterior a la finalización del mismo, y 6 meses tras la última sesión de entrenamiento. El proceso fue llevado a cabo por fisioterapeutas expertos en el empleo de los instrumentos usados a tal efecto, y se realizó siempre a la misma hora del día.

Para su determinación, se empleó un conjunto de 4 métodos:

1. Hand Grip test: Este test evalúa la fuerza máxima de prensión manual (Kg), en ambas manos, mediante el uso de un dispositivo Jamar Plus+® device (Patterson Medical, Sammons Preston, Bolingbrook, IL, U.S.A.). Se explica al paciente que debe asir el dispositivo y cuando se dé la orden realizar fuerza para cerrar el puño con la máxima presión posible, registrándose la máxima fuerza aplicada sobre el dispositivo. Se realizaron tres mediciones, con un intervalo de un minuto de descanso entre ellas, y se registró el mejor de los tres resultados.

2. Bíceps braquial: Se realizaron mediciones de la fuerza del bíceps braquial (Kg) de ambos brazos a través de un dispositivo de dinamometría manual Lafayette Manual Muscle Tester (Lafayette, IN, U.S.A.). Se colocó al paciente en decúbito supino con el codo pegado al costado y se partió de una flexión de 90°, con antebrazo en supinación. En esa situación se pidió al sujeto que realizara la máxima fuerza posible de flexión del antebrazo, registrándose la máxima fuerza conseguida. Se realizaron tres mediciones, con un intervalo de un minuto de descanso entre ellas, y se registró el mejor de los tres resultados.
3. Cuádriceps femoral: Para esta evaluación se empleó la misma metodología que para la del bíceps braquial, partiendo de la sedestación, con los pies en suspensión, solicitando al sujeto que extendiera la rodilla con la máxima fuerza posible. Se realizaron tres mediciones, con un intervalo de un minuto de descanso entre ellas, y se registró el mejor de los tres resultados.
4. Single-Heel Rise test: Se evaluó la fuerza del tríceps sural y la integridad del tendón tibial posterior mediante este test, en el que se solicita al paciente que se descalce y se mantenga en equilibrio sobre una sola pierna, ayudándose con una mano en la pared, con los codos extendidos, y se le indica que eleven el talón colocándose de puntillas sin flexionar la rodilla, a ritmo de metrónomo (1 segundo ascenso, 1 segundo descenso). Se cuentan el número máximo de repeticiones realizadas y se para si se llega al máximo de 25 repeticiones, registrando este máximo número.

Los valores de normalidad para el cálculo de los valores predichos de Hand Grip test se extrajeron de los valores de referencia contenidos en el manual del dispositivo Jamar Plus®, disponibles para las edades entre 6 y 75 años.

3.10 Rehabilitación cardiopulmonar - Intervención

El programa IMPROVE fue diseñado acorde a los estándares establecidos por las guías para la prescripción de ejercicio del American College of Sports Medicine (ACSM), considerando los principios FITT (Frecuencia, intensidad, tipo, y tiempo) para pacientes cardíacos y adaptándolos a la población pediátrica.⁹⁷

La frecuencia se fijó en dos veces por semana, acorde a lo establecido en publicaciones previas^{65,98,99}, y por resultar un sacrificio razonable para familias y pacientes.

La intensidad se ajustó en función de los resultados de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar, regulando el entrenamiento de resistencia aeróbica de modo que se comenzó el programa con un objetivo de FC próximo al obtenido en VT1 en la prueba de esfuerzo, progresivamente desplazando este objetivo durante el programa hacia un objetivo final cercano a la FC obtenida en VT2. En ausencia de definición de VT2, se ajustó el objetivo al 75% de la FC máxima en la prueba de esfuerzo.

El entrenamiento se diseñó de acuerdo al modelo de Skinner y McLellan¹⁰⁰, y el tipo de intervención incluyó entrenamiento aeróbico, así como entrenamiento de fuerza. El entrenamiento aeróbico se realizó en las diferentes variantes de la modalidad continua (uniforme y variable). En cuanto a la duración de las sesiones, se estableció en 70 minutos en total, y se realizaron en el programa completo 24 sesiones de entrenamiento por grupo, en concordancia con lo realizado en estudios publicados anteriormente⁶⁵.

Todos los sujetos fueron monitorizados a lo largo de la duración de todas las sesiones realizadas. Se registró a tiempo real de forma continua el trazado ECG, la FC, y la saturación arterial de oxígeno. Se midió la presión arterial al comienzo y al final de la sesión mediante manguito electrónico (Omron Healthcare Europe B.V, Hoofddorp, The Netherlands). La percepción de fatiga de los sujetos fue evaluada usando la escala CR-10 de Borg al comienzo, entre fases, y al final de cada sesión. El entrenamiento y la monitorización fueron supervisados en todo momento por un cardiólogo pediátrico y dos fisioterapeutas.

3.10.1 Fases del entrenamiento

Las sesiones de entrenamiento fueron estructuradas en cinco fases diferentes que se describen a continuación:

1. Fase de calentamiento (5 min): Durante esta fase los pacientes realizaron ejercicios de respiración diafragmática, se les explicaba las actividades que iban a realizar, y se llevaban a cabo ejercicios de movilidad articular y paseo de calentamiento.

2. Fase de entrenamiento aeróbico (20 min): El entrenamiento aeróbico se llevó a cabo empleando tanto un tapiz rodante (BH Fitness) como una bicicleta estática (BH Rhyno Max H491), e incluyó 2 minutos de calentamiento ascendente, 16 minutos de entrenamiento continuo, y 2 minutos de enfriamiento, en armonía con estudios y recomendaciones similares el entrenamiento aeróbico de pacientes con CC⁹⁹.

3. Fase de entrenamiento de fuerza (20 min): A lo largo de las primeras 8 sesiones, los sujetos completaron en cada una tres series de cuatro ejercicios de tipo analítico empleando bandas elásticas de resistencia ligera y media, trabajando especialmente ocho grupos musculares (deltoides, bíceps braquial, tríceps braquial, abdominales, extensores del tronco, cuádriceps, isquiotibiales, y gastrocnemios).^{45,61} Se realizaron entre 10 y 15 repeticiones por serie para cada ejercicio, con un descanso de 20 segundos entre series. En las siguientes 8 sesiones, se realizaron ejercicios para el refuerzo del control neuromuscular, empleando equipamiento de gimnasia como las “dumbbells”, bosu, balones medicinales, *steps*, balones de pilates, y entrenamiento plyométrico. Estas rutinas funcionales incluyeron cuatro ejercicios con tres series cada una, realizando 10-15 repeticiones o 40 segundos de trabajo para cada ejercicio, con descansos entre series de 20 segundos. En las últimas 8 sesiones, se focalizó el trabajo en multicircuitos y deportes no-competitivos, así como ejercicios en relación con actividades básicas diarias, poniendo énfasis en los aspectos funcionales del entrenamiento de fuerza. Todas estas rutinas fueron llevadas a cabo en grupo. Como complemento y de forma ocasional, para proporcionar a

las sesiones un componente recreacional se introdujeron en el entrenamiento ejercicios empleando sistemas de realidad virtual (Wii, Nintendo).

4. Fase de entrenamiento respiratorio (20 min): Se llevó a cabo un entrenamiento específico de la musculatura respiratoria empleando fundamentalmente un dispositivo “*Threshold® Inspiratory Muscle Trainer*” (Respironics, NJ 07054, USA), y ajustando su carga a un mínimo del 30% de la PIM del sujeto.¹⁰¹ El rango de la carga del dispositivo osciló entre 9 y 41 cmH₂O. Una vez los pacientes se encontraban cómodamente sentados tras el entrenamiento de fuerza, el protocolo de entrenamiento respiratorio contenía 20 minutos de entrenamiento divididos en siete series, con dos minutos de entrenamiento y uno de descanso entre dichas series. Durante este entrenamiento, un fisioterapeuta realizaba reeducación del patrón ventilatorio, instruía en la evitación del uso de musculatura accesoria, y potenciaba el incremento del volumen corriente y la frecuencia respiratoria. Para asegurarnos de que cada paciente se entrenaba con la carga adecuada, se realizaron dos mediciones intermedias durante el programa en las semanas 4 y 8 del programa.^{102,103}

5. Fase de enfriamiento (5 min): Durante esta fase se realizaron actividades de paseo ligero y estiramientos de miembros superiores e inferiores, con el objetivo de normalizar las constantes vitales y minimizar la percepción de fatiga de los sujetos al final de la sesión.

Adicionalmente a las sesiones de entrenamiento supervisado, se animó a todos los pacientes a mantenerse activos durante la semana, participando en los programas de educación física de sus respectivos centros escolares, así como en deportes no competitivos. En lo referente al trabajo respiratorio, dado que el protocolo original sugería el entrenamiento tres veces por semana, se consideró que dos se realizarían de forma supervisada y la tercera se realizaría en el domicilio.¹⁰⁴ Los pacientes recibieron una guía donde se registraba la realización de las sesiones y potenciales incidentes.

3.11 Tratamiento de datos y análisis estadístico

3.11.1 Consideraciones generales

La obtención y registro de los datos fue realizada de acorde a lo dispuesto en la ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal, llevando a cabo una anonimización según lo indicado en la misma, y manteniendo en todo momento dichos datos bajo custodia para el equipo investigador.

3.11.2 Software empleado

La preparación, exploración, análisis, visualización y representación de los datos se llevó a cabo en su totalidad empleando el lenguaje de programación Python utilizando librerías open-source de data science, contenidas en la siguiente lista:

1. Numpy (Copyright © 2020–2020, NumPy Developers)
2. Pandas (Copyright (c) 2008–2011, AQR Capital Management, LLC, Lambda Foundry, Inc. and PyData Development Team).
3. Matplotlib (Copyright (c) 2012–2013 Matplotlib Development Team),
4. Seaborn (Copyright (c) 2012–2020, Michael L. Waskom),
5. Scipy (Copyright© 2020–2019 SciPy Developers), and
6. StatsModel (Copyright© 2020–2018 StatsModel Developers).

Desarrollo y programación se realizaron en el interfaz de desarrollo Anaconda® empleando como soporte cuadernos Jupyter Notebook®.

3.11.3 Cálculo del tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral de la rama RHB se realizó en base al impacto esperado de la rehabilitación sobre el VO_2 pico, por ser la variable mejor definida y estudiada. Se asumió un tamaño del efecto (“diferencia de medias/desviación estándar”) entre 0.5-0.6 basado en las publicaciones previas al respecto¹⁰⁵, y se estableció una potencia deseada del 70%, asumiendo un error tipo alfa del 5%, y una distribución-t de los valores con una sola cola a favor del incremento del

consumo de oxígeno, asumiendo que en la literatura, teniendo en cuenta el efecto de la intervención y la evolución natural del VO₂ pico con el crecimiento, no existe descripción de una “reducción en el consumo” en ninguna referencia durante esta etapa del desarrollo.

Para el cálculo se empleó el software “Statulator: An online statistical calculator” en su versión para calcular la diferencia de dos medias apareadas¹⁰⁶.

Aplicando los parámetros previamente mencionados, se obtuvo un tamaño muestral deseado entre 15 y 20 pacientes para obtener una potencia del 70% en la demostración de diferencias significativas en el valor absoluto de VO₂ pico.

3.11.4 Análisis estadísticos comparativos

Las características de la población estudiada se describen empleando media y desviaciones estándar (DE) para las variables cuantitativas, y con frecuencias absolutas y porcentajes para las variables cualitativas. Aquellas variables con distribución poblacional asumida como no gaussiana se expresan como mediana (rango intercuartílico).

Se analizó la distribución de todas las variables estudiadas, para confirmar o descartar la normalidad, de forma previa a la aplicación de cualquier otro test estadístico. Se consideró una variable normal cuando cumplió los siguientes criterios:

1. Morfología de la distribución sugestiva de normalidad en su representación en histograma y gráfico Q-Q.
2. Resultados en el test de Shapiro-Wilk y K^2 de D’Agostino no significativos, considerando como tal una $p > 0,05$.
3. Resultado del estadístico en el test de Anderson-Darling inferior al valor crítico asumiendo un valor de significación del 5%.

En la rama de PECP, los análisis de asociación bivalente (categórica + cuantitativa continua) entre diferentes poblaciones se llevaron a cabo empleando el test t de Student y el test U de Mann Whitney cuando las distribuciones de la variable dependiente fueron normales y no normales, respectivamente. La asociación bivalente categórica se exploró empleando el test exacto de Fisher.

En la rama de RHB, los análisis de asociación bivariante se llevaron a cabo empleando el test de Wilcoxon y el test t de Student para datos apareados en el caso de distribución no normal y normal de los datos, respectivamente.

3.11.5 Selección de modelos y construcción de las ecuaciones predictivas.

El proceso para la creación de las ecuaciones predictivas de los valores obtenidos en la ergoespirometría puede ser descrito en tres pasos:

1. Selección de las posibles variables independientes disponibles a incluir en la modelización.
2. Generación de los modelos para cada una de las combinaciones de dichas variables.
3. Selección del modelo óptimo.

La selección de las variables se realizó, de entre las variables recogidas en el trabajo, en función de las variables disponibles de forma generalizada, evitando aquellas que no se encuentran globalmente disponibles (como la medición del porcentaje de grasa corporal, o los pliegues), y eligiendo aquellas que en publicaciones previas han demostrado una correlación significativa con las variables dependientes a valorar^{53,87,88,107,108}. De este modo, las variables finalmente seleccionadas fueron el peso, la talla, la edad, y el cuadrado de las tres, empleado en las publicaciones más recientes para la generación de ecuaciones de regresión cuadrática.

Para la construcción de los modelos matemáticos se generó un algoritmo que produjo todas las posibles combinaciones de las variables y para cada una de ellas aplicó un regresor de tipo ElasticNet, seleccionado por la sensibilidad a la correlación/colinealidad del regresor de mínimos cuadrados habitualmente empleado en la regresión lineal múltiple. Fue aplicado sobre todas las mediciones realizadas en sujetos sanos, separadas por género cuando existió evidencia de diferencias significativas entre ambos grupos en nuestra muestra o en publicaciones previas. Mediante este método se produjeron todos los posibles modelos para cada combinación de variables.

Por último, la optimización de la selección de los posibles modelos con los datos generados se realizó estrictamente según el método descrito por Eric Wagenmakers y Simon Farrel en 2004,¹⁰⁹ aplicando una serie de transformaciones al tradicionalmente usado criterio de información de Akaike (AIC),¹¹⁰ con el objetivo de permitir comparar modelos con diferentes variables entre sí y ofrecer a cada uno un peso específico diferencial indicando la “distancia al modelo perfecto”. Se transformaron los AIC en pesos de Akaike, que pueden ser directamente interpretados como probabilidades condicionales para cada modelo, facilitando enormemente la interpretación de los resultados de los procesos de comparación basados en AIC. Se seleccionó de entre todos el modelo con un menor AIC, o el modelo con menor peso de Akaike que no contuviera más de tres variables, en aras de construir modelos con mayor parsimonia y simplicidad, y evitar el sobreajuste.

3.11.6 Generación de las curvas de percentiles

La construcción de las curvas de percentiles en función de la edad para las variables estudiadas se ha realizado empleando el método descrito por Cole et al. en 1988,¹¹¹ conocido como método LMS. Dicho método ha sido empleado en múltiples trabajos pediátricos, para la construcción de tablas percentiladas en función de las variables en las que se asume una relación no lineal y una distribución no normal de los datos, por el efecto de la maduración y el crecimiento sobre las variables. Esta metodología permite realizar el cálculo de Z scores y generar las curvas percentiladas con mayor precisión y fidelidad en las variables estudiadas.^{92,112–114}

Para su generación se contó con el software específico diseñado y programado por el Dr. C. Winkler, con el que se contactó, y cuyo feedback fue de gran ayuda en el empleo del mismo, empleándose para la modelización y ajuste necesarios para la generación de estas curvas. Las transformaciones matemáticas y métodos estadísticos empleados se describen ampliamente en el manuscrito referenciado en la bibliografía, escrito por C. Winkler et al.¹¹⁵

3.11.7 Análisis de la calidad de vida

Todos los datos obtenidos en el análisis de calidad de vida fueron sometidos a las transformaciones indicadas en los documentos oficiales para la interpretación y análisis de los cuestionarios de calidad de vida, incluidos junto a los mismos cuestionarios, convirtiéndolo cada subapartado en puntuaciones de 0 a 100. Posteriormente se realizaron las comparaciones entre grupos empleando el test t de Student para muestras independientes y apareadas en el caso de distribución normal de los resultados, y el test de Wilcoxon y U de Mann Whitney para distribuciones no normales independientes y apareadas, reespectivamente.

3.12 Estudio de metabolómica en orina

3.12.1 Población estudiada

Todos los pacientes que participaron en el estudio de metabolómica de la orina firmaron un consentimiento informado y el protocolo de estudio fue aprobado por el CEIm del HUIP La Fe. La cohorte IMPROVE consistió en 12 pacientes a los que se les recogió la orina antes y después del (pre y post) con períodos de muestreo repetidos antes del programa de entrenamiento, en la mitad del programa de entrenamiento y en la última sesión del programa.

3.12.2 Recolección y procesado

Las muestras de orina se tomaron antes y después de cada sesión de entrenamiento en diferentes momentos del programa de rehabilitación. El diseño del estudio se esquematiza en la Figura 11.

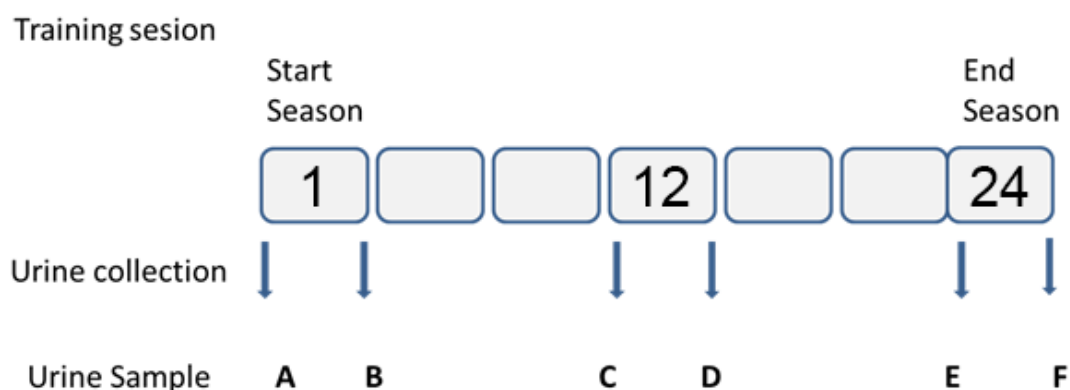


Figura 11. Esquema del protocolo de adquisición de muestras de orina. Las muestras A, C y E corresponden a muestras de orina antes de la sesión de entrenamiento (pre) mientras que las restantes corresponden a después del entrenamiento (post).

Los exámenes de seguimiento y recogidas de orina se llevaron a cabo en el gimnasio de rehabilitación del Hospital La Fe según procedimientos operativos estandarizados. Se recolectaron muestras de orina post-pandrial, por lo que no podemos descartar que la ingesta de alimentos o suplementos dietéticos podría interferir o influir en los resultados del estudio observacional. Se recogieron muestras de orina a la misma hora diaria antes y después de la sesión de entrenamiento, se guardaron en un refrigerador y se transportaron en un

ambiente con temperatura controlada al laboratorio. Las muestras se dividieron en partes alícuotas y se congelaron dentro de 1 h desde de llegada. Las muestras de orina se dividieron en alícuotas y se almacenaron a -80 ° C hasta el análisis.

3.12.3 Cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas (UHPLC-MS) y análisis metabólico

Los procedimientos detallados de realización de UHPLC-MS se muestran de forma pormenorizada en el *Anexo 1*.

3.12.3 Análisis bioinformático de los perfiles metabólicos

Una vez identificado el espectro de metabolitos presentes en la muestra, se realizaron los siguientes procesos de clasificación y análisis:

- Agrupación de los metabolitos en familias de compuestos orgánicos.
- Análisis de componentes principales entre sesiones y entre individuos.
- Análisis multivariante mediante ANOVA Analysis simultaneous component analysis (ASCA).
- Análisis univariante de cambios absolutos intrasesiones.
- Identificación de metabolitos diferencialmente expresados intrasesiones.
- Identificación de metabolitos anotados en vías metabólicas concretas.

El software empleado, metodología aplicada y datos obtenidos mediante los análisis descritos se detalla en el Anexo 1 junto con el apartado 4.1.11 de la sección de resultados.

Resultados

“Los adultos aman los números. Cuando uno les habla de un nuevo amigo, nunca preguntan sobre lo esencial. Nunca te dicen: ¿Cómo es el sonido de su voz? ¿Cuáles son los juegos que prefiere? ¿Colecciona mariposas ?. Te preguntan: ¿Qué edad tiene? ¿Cuántos hermanos tiene? ¿Cuánto pesa? ¿Cuánto gana su padre?.

Pero para nosotros, que comprendemos la vida... Los números son indiferentes.“

- *Antoine de Saint-Exupéry (El Principito).*

4. Resultados

4.1 Rama PECP

A continuación se exponen los resultados de la rama relacionada con el estudio de las pruebas de esfuerzo cardiopulmonares en población pediátrica, y el impacto de las cardiopatías congénitas sobre los diferentes parámetros estudiados en las mismas.

Con el objeto de mantener una estructura común, tras realizar el análisis de las características demográficas, clínicas, y antropométricas de la población estudiada, se expresarán los resultados obtenidos en las PECP en torno a los objetivos inicialmente propuestos:

1. Valores de normalidad en población sana y ecuaciones predictivas.
2. Comparación entre población sana y población con cardiopatías congénitas.

4.1.1 Población

Entre el 6 de junio de 2017 y el 13 de marzo de 2020 un total de 364 pacientes fueron remitidos al laboratorio de fisiología del ejercicio desde las consultas externas de cardiología infantil para la realización de PECP.

No se realizó finalmente la prueba de esfuerzo por absentismo o contraindicación para la misma en 12 pacientes.

Se realizó PECP en 352 pacientes, descartándose emplear los resultados en 19 pruebas por tratarse de pruebas no válidas por falta de cooperación, incapacidad para realizar la prueba, o en base a criterios de submaximalidad significativa.

De entre los 342 pacientes restantes, 107 (31,2%) fueron sujetos sanos, 171 (50%) padecía una cardiopatía congénita, y 64 (18,7%) padecía alguna otra alteración afección, entre las previamente categorizadas.

El 64% de la muestra son varones, y el 36% mujeres. En la muestra general no se observaron diferencias entre varones y mujeres en edad, ni en la distribución de Z-Scores de peso e IMC, no obstante sí que se observó que los varones

tendieron a presentar una altura con respecto a su predicción poblacional ligeramente mayor que la presentada por las mujeres, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p < 0,01$). Las características demográficas generales de la población completa de PECP se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Características de la población general (Rama PECP)

Total (n = 342)	Varones (n=219)		Mujeres (n=123)		P valor
	Media \pm DS	(Rango)	Media \pm DS	(Rango)	
Edad (años)	12,8 \pm 1,9	(7 – 17)	13 \pm 1,8	(8-16)	,12
Altura (cm)	161 \pm 12,3	(132-183)	157,5 \pm 8,3	(132-175)	< ,01*
Altura (Z-Score)	0,59 \pm 1,11	(-1,97 – 4,4)	0,28 \pm 1,42	(-3,4 – 5,8)	< ,01*
Peso (kg)	53,2 \pm 14	(25-94,9)	50,3 \pm 11,7	(23,8-87,7)	,04*
Peso (Z-Score)	0,65 \pm 1,43	(-2,7 – 4,8)	0,48 \pm 1,54	(-2,5 – 5,1)	,23
IMC (kg m ⁻²)	20,2 \pm 3,8	(13,2-32,9)	20,1 \pm 3,6	(13,4-34,4)	,66
IMC (Z-Score)	0,41 \pm 1,54	(-2,9 – 5,6)	0,40 \pm 1,52	(-2– 6,6)	,79
SC (kg m ⁻²)	1,54 \pm 0,24	(0,97 – 2,12)	1,48 \pm 0,19	(0,95– 1,94)	< ,01*

Abreviaturas: IMC = Índice de masa corporal; SC: Superficie corporal. Las comparaciones estadísticamente significativas ($p < 0,05$) están resaltadas con (*)

En lo referente a los diagnósticos de los pacientes pertenecientes al grupo de cardiopatías congénitas, los diagnósticos más frecuentes (tras descontar pruebas duplicadas) fueron la Tetralogía de Fallot (n = 27; 20,6%), la CIV (n = 17; 12,9%), y la Estenosis Pulmonar (n = 14; 10,6%). El total de pacientes y diagnósticos de los tres grupos explicados se presenta en la Tabla 3.

Los pacientes incluidos en el grupo de CC presentaron cardiopatías de grado mayoritariamente moderado (n = 84; 49%), seguidas en frecuencia por las de grado severo (n = 64; 37%), y en último lugar por las de grado leve (n = 25; 15%) (Figura 12).

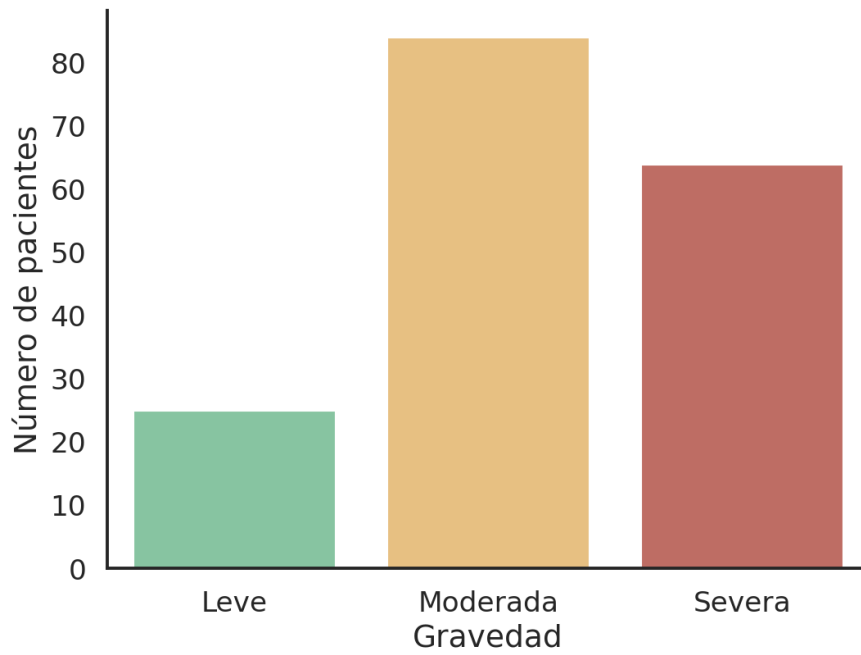


Figura 12. Distribución de la gravedad de las cardiopatías congénitas en la rama PECP.

La distribución de gravedad de las cardiopatías refleja la dificultad en la práctica clínica para averiguar el verdadero estado funcional de los pacientes con cardiopatías congénitas de gravedad moderada o severa, poniendo de manifiesto la utilidad para los clínicos de la realización de las PECP para dar respuesta a esta pregunta.

Tabla 3. Diagnósticos (Rama PECP)

Diagnóstico principal	Pruebas realizadas (n)	Sujetos (n)
Sanos	107	105
Cardiopatías congénitas	171	131
Tetralogía de Fallot	39	27
CIV	19	17
Estenosis pulmonar	16	14
Estenosis aórtica	15	11
D-TGA - Jatene	12	10
Trasplante cardíaco	11	4
Coartación de aorta	11	11
Fontan	8	7
CIA	7	5
L-Transposición de grandes arterias	7	4
Atresia pulmonar + CIV	5	2
Taussig-Bing	4	2
Atresia pulmonar + septo íntegro	4	2
D-TGA – Atrial Switch	2	2
DVPAT	2	2
Truncus arterioso	2	2
Canal AV	2	2
Otras cardiopatías congénitas	5	7
Otros	64	61
Arritmias	36	33
Miocardopatías	10	10
Pectus excavatum	7	7
Miopericarditis	6	6
Enf. Kawasaki (aneur. coronarios)	3	3
Otros	2	2

Abreviaturas: CIV = Comunicación Interventricular; CIA: Comunicación interauricular; DVPAT: Drenaje venoso pulmonar anómalo total.

4.1.2 Valores de referencia en población sana

La obtención de valores de normalidad para cada laboratorio es, según el *statement* publicado por la American Heart Association, una condición necesaria para asegurar la fiabilidad de los resultados de las pruebas de esfuerzo en población pediátrica.⁵⁵ Las ecuaciones y estimaciones a continuación expuestas se han construido con los datos de 105 pacientes normales cuyas características se describen en el apartado 4.1.1.

Las PECP realizadas ofrecen más de 50 variables resultado teniendo en cuenta tanto variables de medida directa (tales como la carga de trabajo, consumo de oxígeno, frecuencia cardiaca, tensión arterial, o equivalentes ventilatorios) como las variables derivadas. De entre estas variables se han analizado aquellas que por su relevancia en la interpretación, dificultad para encontrar valores de normalidad, heterogeneidad en los mismos, o una combinación de las previas, se han considerado una aportación relevante. Ejemplificando, el comportamiento de la frecuencia cardiaca en el esfuerzo es extraordinariamente uniforme con independencia del género, de la procedencia, o del equipamiento empleado para su medición, y ya ha sido ampliamente descrito, por lo que se ha evitado describirlo de nuevo en el presente trabajo.

Para cada uno de los parámetros analizados, se han creado en el presente trabajo:

1. La gráfica de percentiles de la variable en función de la edad (entre 8 y 16 años).
2. La ecuación predictiva para el cálculo de dicha variable en esfuerzo máximo.

En los casos en los que se ha observado en los análisis realizados que existe una diferencia significativa entre hombres y mujeres, dichos elementos han sido separados por géneros, mientras que en caso de no observarse dicha diferencia se han procesado los datos en conjunto, mejorando la precisión de las herramientas de cálculo y visualización de percentiles, así como la fiabilidad de las ecuaciones de regresión

Se seleccionaron los modelos con menor distancia al modelo con un menor AIC (Ver apartado 3.11.4), siendo por tanto los modelos más información aportan de todas las combinaciones posibles, manteniendo la mayor simplicidad y parsimonia posible.

A continuación se representan, una por una, las ecuaciones, gráficas percentiladas, o ambas de las siguientes variables: carga de trabajo, consumo de oxígeno, pulso de oxígeno, equivalentes ventilatorios, equivalentes de CO₂, Equivalentes de O₂, Tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, doble producto, y recuperación de la FC en el primer minuto.

Carga de trabajo (W)

Los modelos seleccionados para la estimación de la carga de trabajo están representados por las ecuaciones que se detallan a continuación:

$$\text{Carga máx en varones (W)} = -145 + 1,33(\text{Altura}) + 0,49(\text{Edad}^2)$$

$$R^2 = 0,737$$

$$\text{Carga máx en mujeres (W)} = -25 + 5,54(\text{Edad}) + 1,43(\text{Peso})$$

$$R^2 = 0,617$$

Las Figuras 13 y 14 representan la distribución en las gráficas de percentiles de los sujetos de nuestra muestra:

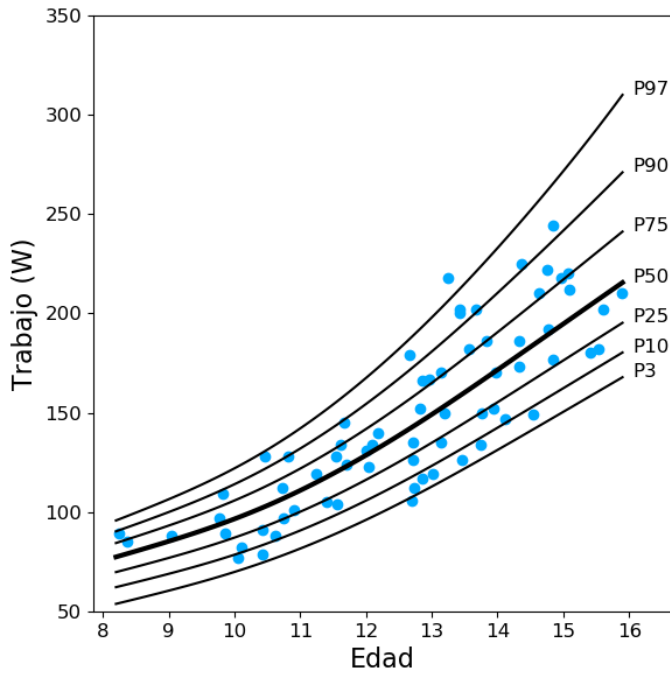


Figura 13. Curvas de percentiles de carga máxima alcanzada (W) para pacientes varones entre 8 y 16 años.

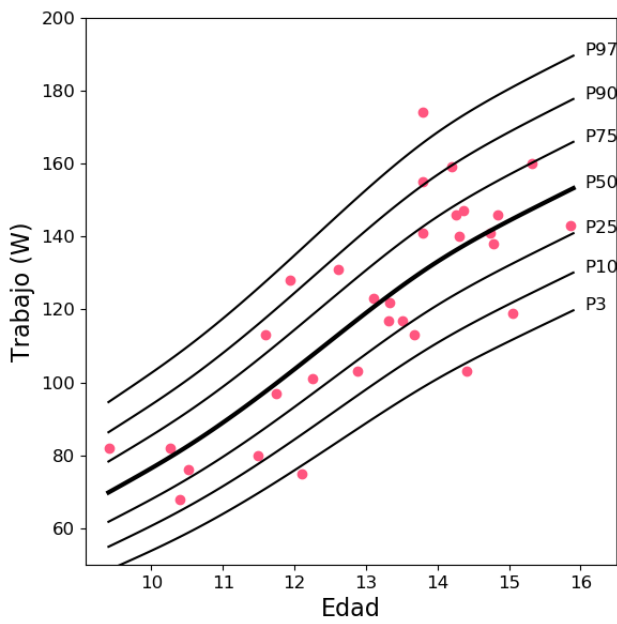


Figura 14. Curvas de percentiles de carga máxima alcanzada (W) para pacientes mujeres entre 9 y 16 años.

Consumo de oxígeno (VO₂)

Los modelos seleccionados para la estimación del consumo de oxígeno están representados por las ecuaciones que se detallan a continuación:

$$VO_2 \text{ pico en varones (mL/min)} = -25 + 9,58(\text{Peso}) + 5,035(\text{Edad}^2) + 0,03(\text{Altura}^2)$$

$$R^2 = 0,734$$

$$VO_2 \text{ pico en mujeres (mL/min)} = 590 + 20,87(\text{Peso})$$

$$R^2 = 0,563$$

Las Figuras 15 y 16 representan la distribución en las gráficas de percentiles de los sujetos de nuestra muestra:

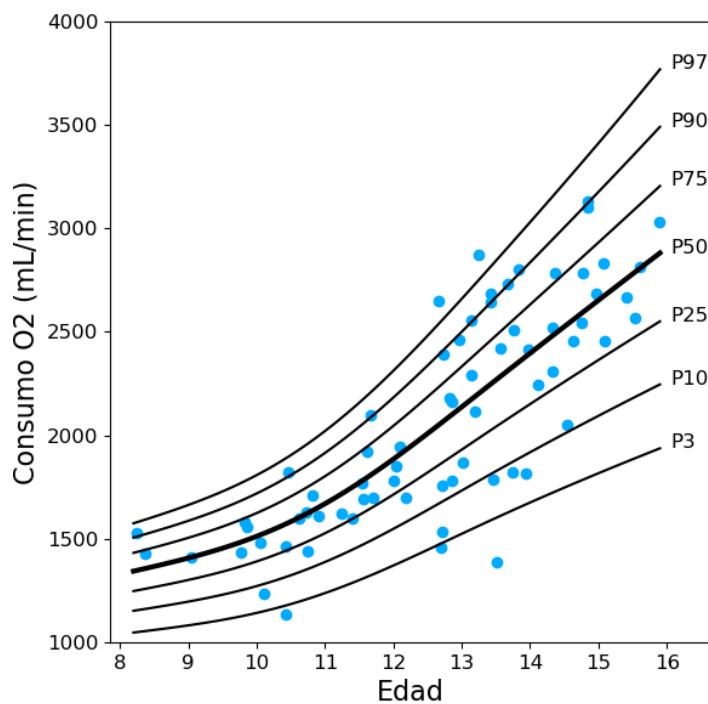


Figura 15. Curvas de percentiles de consumo de oxígeno pico (mL/min) para varones entre 8 y 16 años.

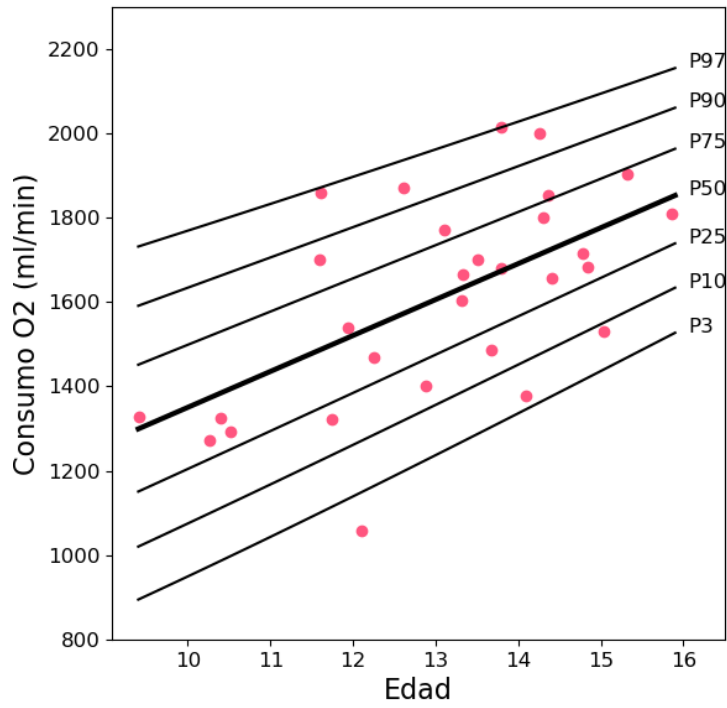


Figura 16. Curvas de percentis de consumo de oxígeno pico (mL/min) para mulheres entre 9 y 16 años.

Pulso de oxígeno (VO₂/FC)

Los modelos seleccionados para la estimación del pulso de oxígeno están representados por las ecuaciones que se detallan a continuación:

$$\text{Pulso O}_2 \text{ en varones (mL/lat): } 0,3 + 0,024(\text{Edad}^2) + 0,0006(\text{Peso}^2) + 0,0002(\text{Altura}^2) \\ R^2 = 0,710$$

$$\text{Pulso O}_2 \text{ en mujeres (mL/lat)} = 3,55 + 0,22(\text{Edad}) + 0,0009(\text{Peso}^2) \\ R^2 = 0,515$$

Las Figuras 17 y 18 representan la distribución en las gráficas de percentiles de los sujetos de nuestra muestra:

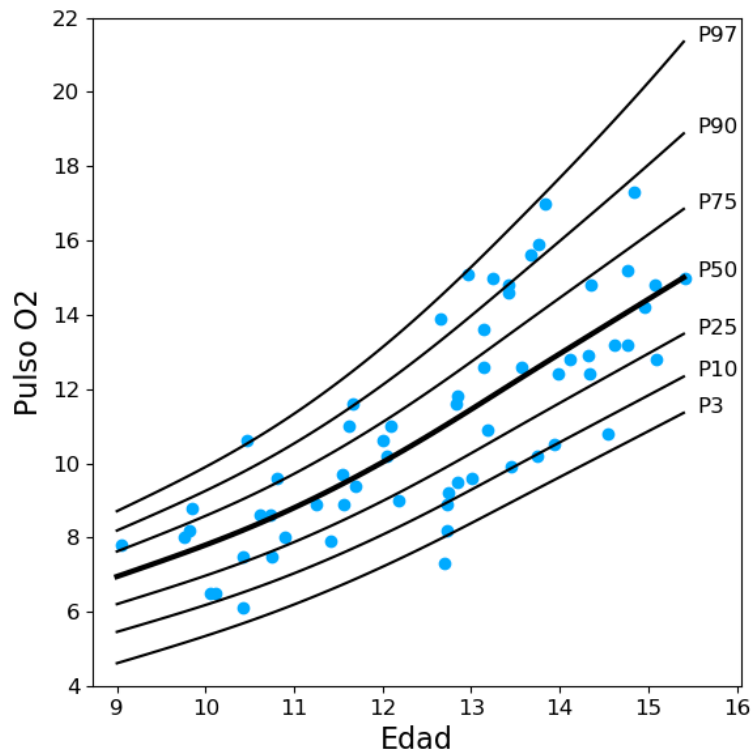


Figura 17. Curvas de percentiles de pulso de oxígeno máximo (mL/lat) para varones entre 9 y 16 años.

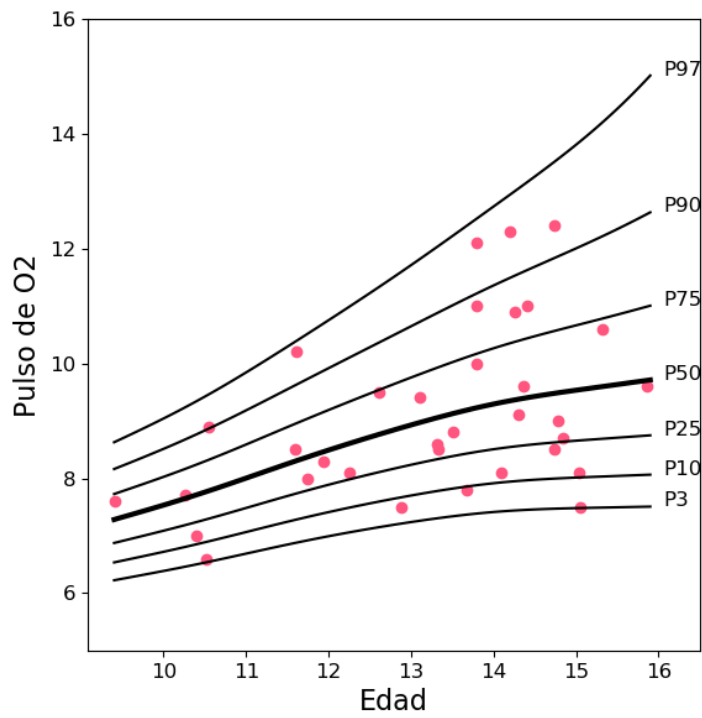


Figura 18. Curvas de percentis de pulso de oxígeno máximo (mL/lat) para mujeres entre 9 y 16 años.

Equivalentes ventilatorios (VE)

Los modelos seleccionados para la estimación de los equivalentes ventilatorios están representados por las ecuaciones que se detallan a continuación:

$$VE \text{ en varones } \left(\frac{mL}{min} \right): 75,3 - 12,67(Edad) + 0,675(Edad^2) + 0,0018(Altura^2)$$

$$R^2 = 0,648$$

$$VE \text{ en mujeres } \left(\frac{mL}{min} \right) = -26,7 + 2,19(Peso) + 0,078(Edad^2) - 0,014(Peso^2)$$

$$R^2 = 0,679$$

Las Figuras 19 y 20 representan la distribución en las gráficas de percentiles de los sujetos de nuestra muestra:

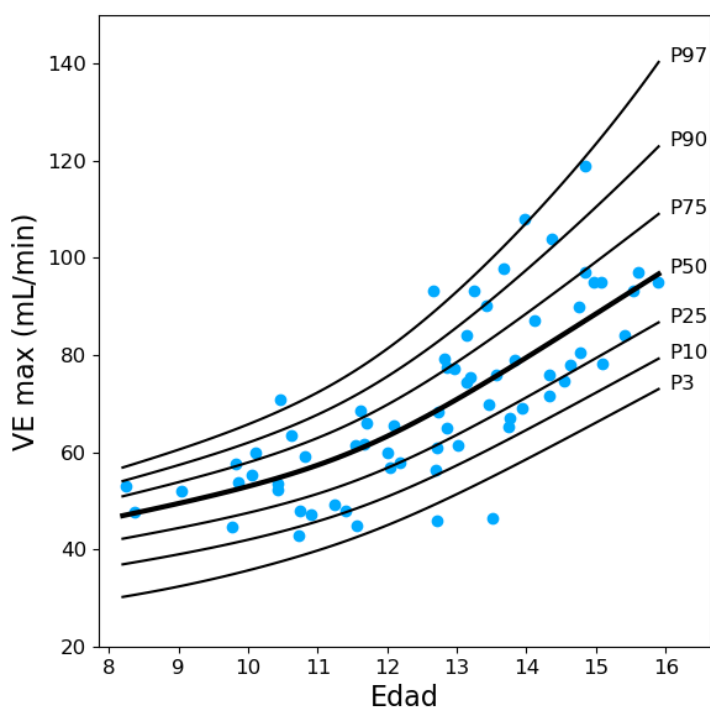


Figura 19. Curvas de percentiles de equivalentes ventilatorios máximos en ejercicio (mL/min) para varones entre 8 y 16 años.

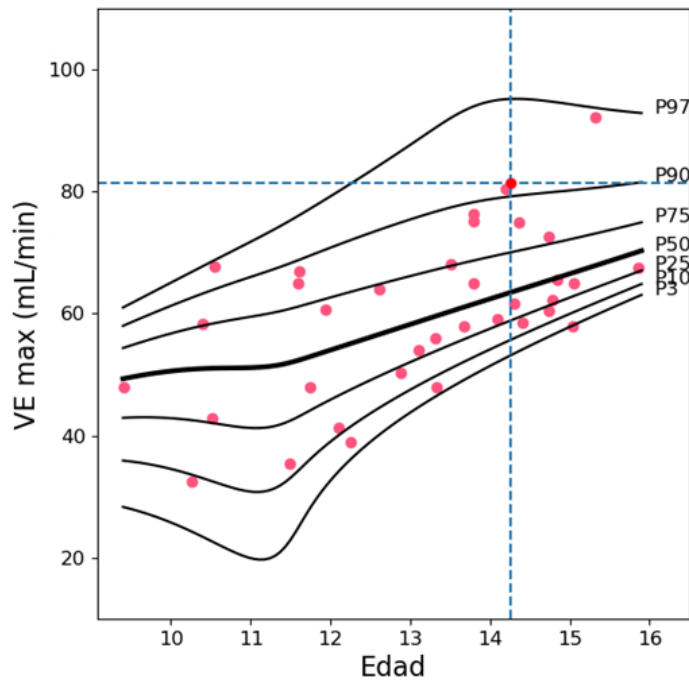


Figura 20. Curvas de percentiles de equivalentes ventilatorios máximos en ejercicio (mL/min) para mujeres entre 9 y 16 años.

En la gráfica de la población femenina se observa una alteración de la morfología derivada de la reducida muestra en relación a los valores obtenidos de VE, por lo que la fiabilidad de esta gráfica es menor que la homóloga obtenida en varones.

VE/VCO₂s

El modelo seleccionado para la estimación de la pendiente VE/VCO₂ está representado por la ecuación que se detalla a continuación:

$$\text{Pendiente } \frac{VE}{VCO_2}: 39 - 1(\text{Edad}) + +0,04(\text{Peso})$$
$$R^2 = 0,20$$

La Figura 21 representa la distribución en las gráficas de percentiles de los sujetos de nuestra muestra:

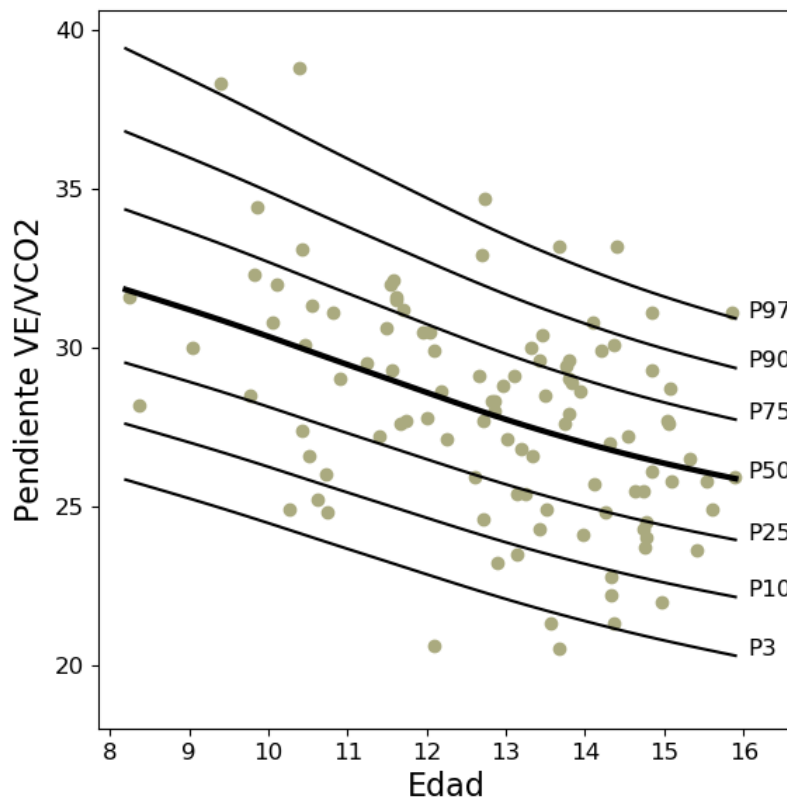


Figura 21. Curvas de percentiles de la pendiente VE/VCO₂ para población pediátrica entre 8 y 16 años.

VE/CO₂

Ningún modelo de los analizados superó una correlación R^2 de 0.2, por lo que no se detallan ecuaciones predictivas dada su insuficiente capacidad predictiva de la medida real.

La Figura 22 representa la distribución en las gráficas de percentiles de los sujetos de nuestra muestra:

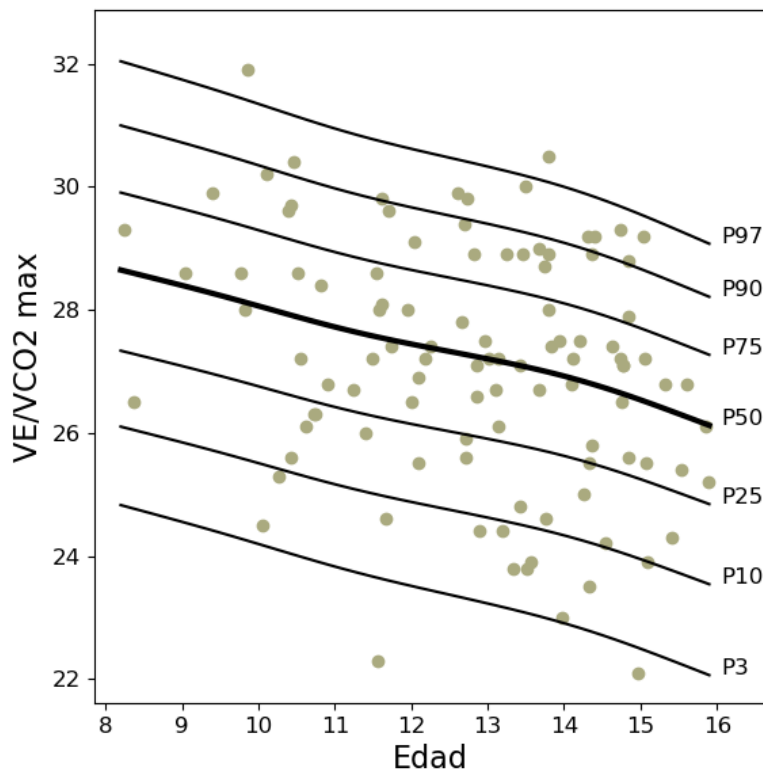


Figura 22. Curvas de percentiles de los equivalentes de CO₂ máximos para población pediátrica entre 8 y 16 años.

VE/VO₂

Ningún modelo de los analizados superó una correlación R² de 0.2, por lo que no se detallan ecuaciones predictivas dada su insuficiente capacidad predictiva de la medida real.

La Figura 23 representa la distribución en las gráficas de percentiles de los sujetos de nuestra muestra:

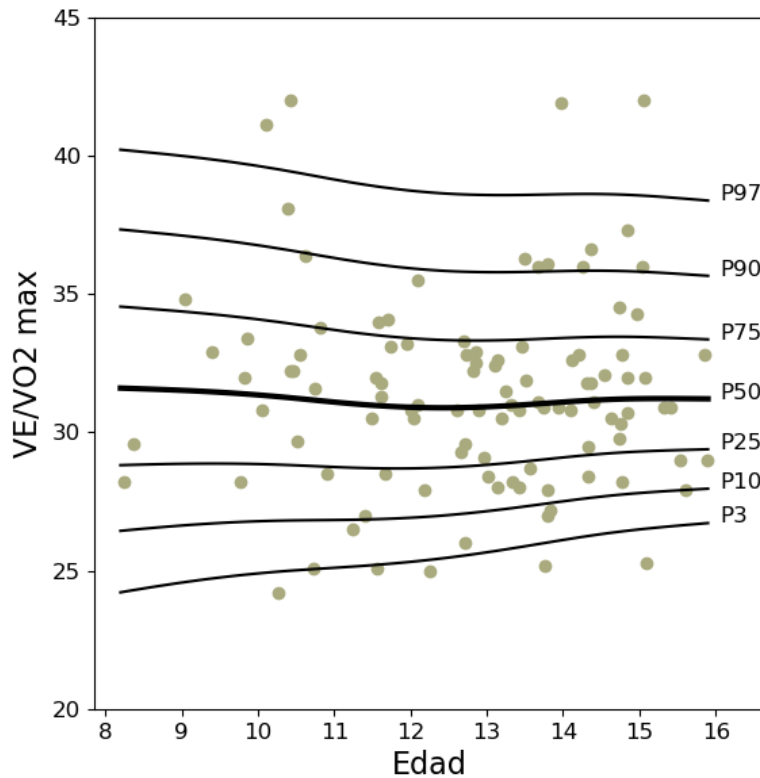


Figura 23. Curvas de percentiles de los equivalentes de oxígeno máximos para población pediátrica entre 8 y 16 años.

Tensión arterial sistólica

El modelo seleccionado para la estimación de la tensión arterial sistólica está representado por la ecuación que se detalla a continuación:

$$TA \text{ sistólica (mmHg)}: 98 - 0,477(\text{Peso}) + +0,176(\text{Edad}^2)$$

$$R^2 = 0,401$$

La Figura 24 representa la distribución en las gráficas de percentiles de los sujetos de nuestra muestra:

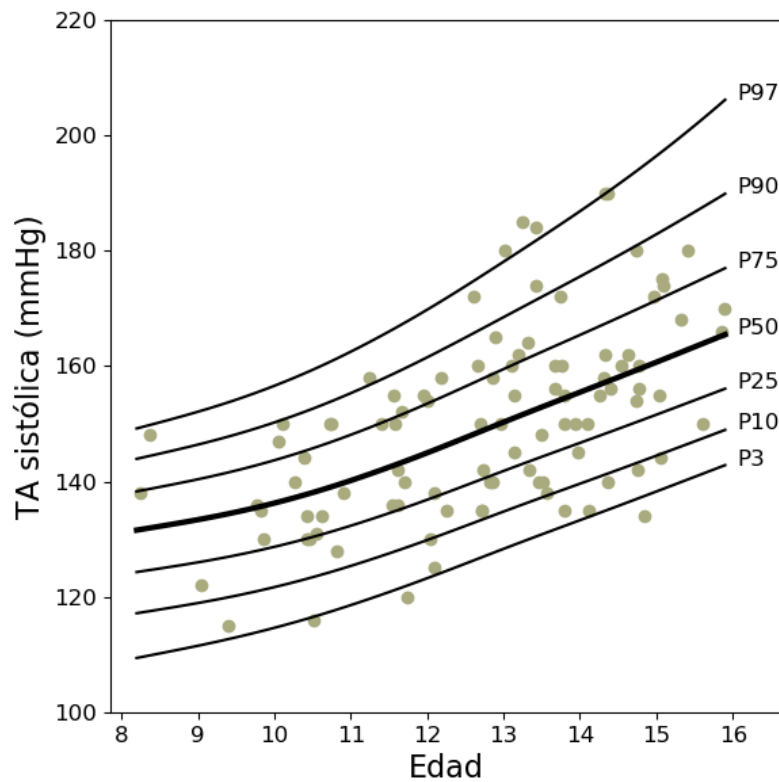


Figura 24. Curvas de percentiles de TA sistólica en ejercicio máximo para población pediátrica entre 8 y 16 años.

Tensión arterial diastólica

Ningún modelo de los analizados superó una correlación R^2 de 0.2, por lo que no se detallan ecuaciones predictivas dada su insuficiente capacidad predictiva de la medida real.

La Figura 25 representa la distribución en las gráficas de percentiles de los sujetos de nuestra muestra:

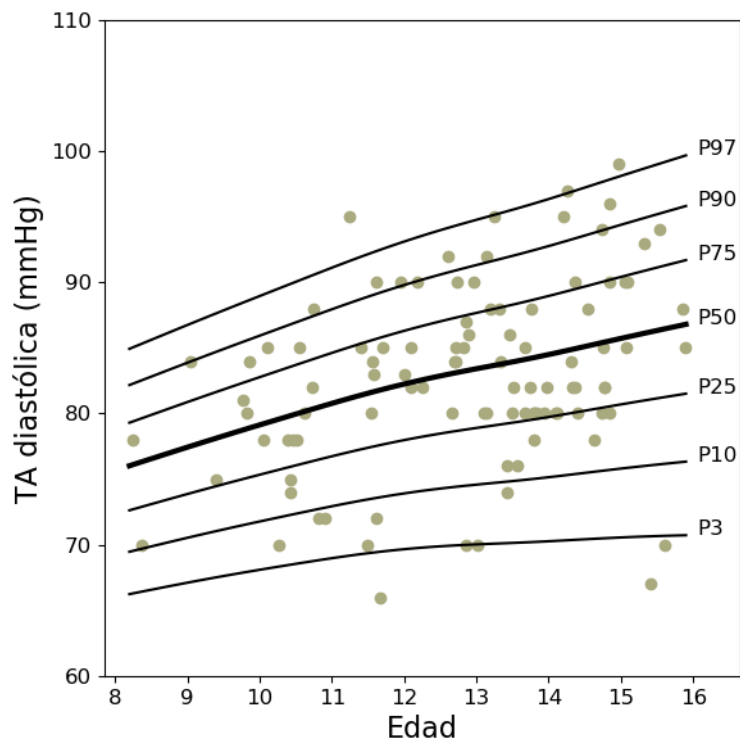


Figura 25. Curvas de percentiles de TA diastólica en ejercicio máximo para población pediátrica entre 8 y 16 años.

Doble producto

El modelo seleccionado para la estimación del doble producto está representado por la ecuación que se detalla a continuación:

$$\text{Doble Producto} = 1326 + 335(\text{Peso}) + 28,12(\text{Edad}^2) - 2,324(\text{Peso}^2)$$

$$R^2 = 0,317$$

La Figura 26 representa la distribución en las gráficas de percentiles de los sujetos de nuestra muestra:

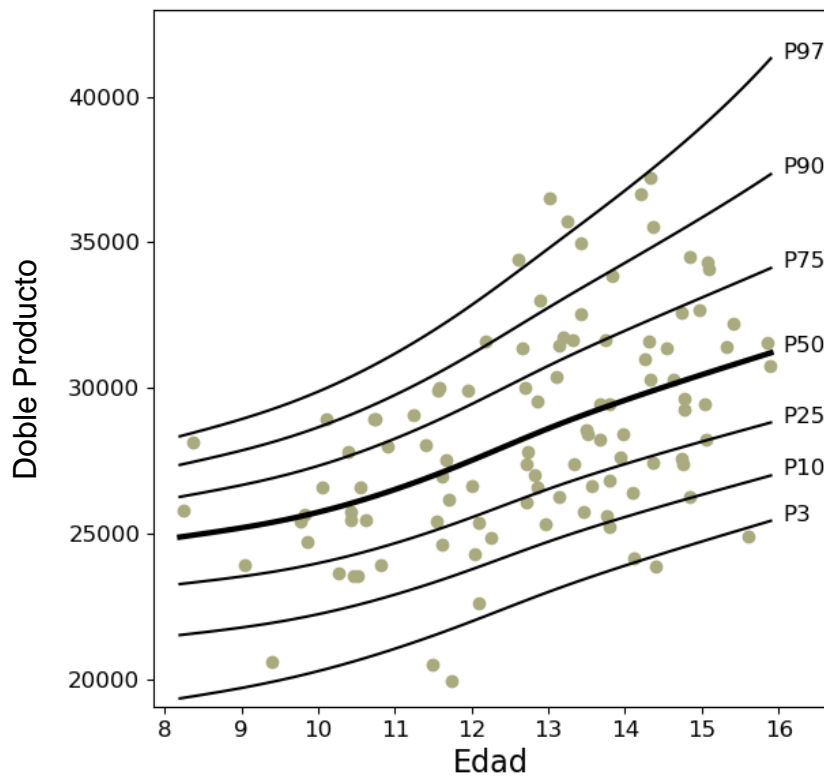


Figura 26. Curvas de percentiles doble producto (mmHg x lpm) en ejercicio máximo para población pediátrica entre 8 y 16 años.

Recuperación de la FC en el primer minuto

Ningún modelo de los analizados superó una correlación R^2 de 0.2, por lo que no se detallan ecuaciones predictivas dada su insuficiente capacidad predictiva de la medida real.

La Figura 27 representa la distribución en las gráficas de percentiles de los sujetos de nuestra muestra:

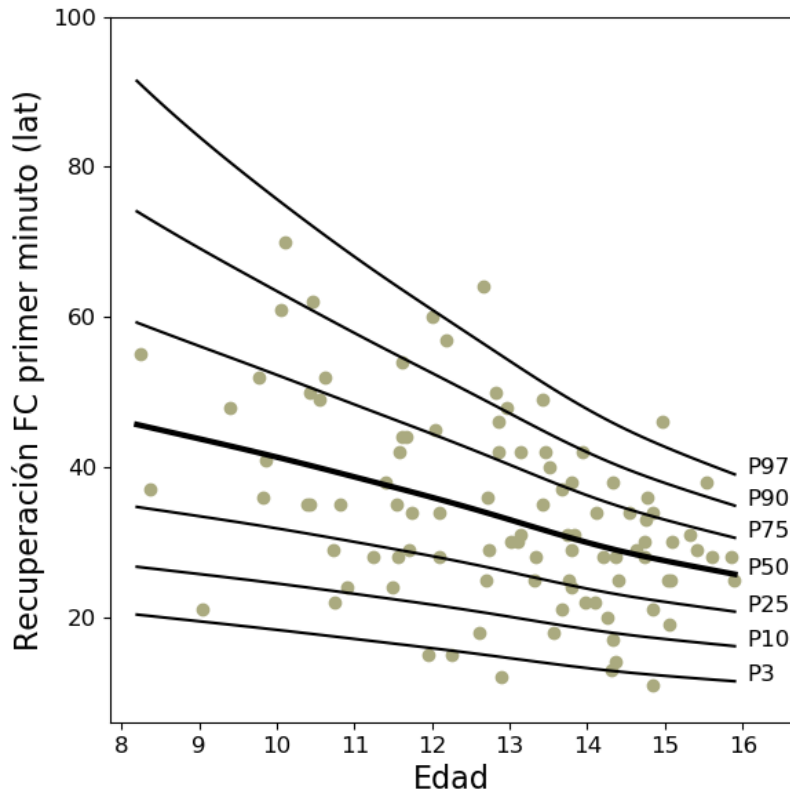


Figura 27. Curvas de percentiles de descenso de la FC tras el primer minuto de recuperación (lpm) en ejercicio máximo para población pediátrica entre 8 y 16 años.

4.1.3 Estudio comparativo: Cardiopatías congénitas vs Población sana

A continuación se ofrecen los detalles de la comparación realizada enfrentando los sujetos sanos estudiados con la población de pacientes afectados de cardiopatías congénitas. Por ser abundantes, se han dividido las variables obtenidas, en aras de mejorar la organización, en tres grupos: Función pulmonar (datos espirométricos), Ergometría (datos en esfuerzo sin relación con el análisis de gases) y Ergoespirometría (datos relacionados con el análisis de gases).

Función pulmonar

Se analizaron los datos espirométricos de 236 pacientes, 105 sujetos sanos y 131 pacientes con cardiopatías congénitas. Los pacientes en los que la maniobra no fue válida fueron excluidos del estudio desde el inicio.

La Figura 28 describe la relación entre sujetos sanos y enfermos en ambos sexos, para todas las variables de función pulmonar. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en ninguna de las variables de función pulmonar en el grupo de cardiopatías congénitas. En el grupo de sujetos sanos se encontró una diferencia de FVC en valor absoluto, descrita ya a nivel poblacional en relación con la mayor envergadura de los hombres con respecto a las mujeres.

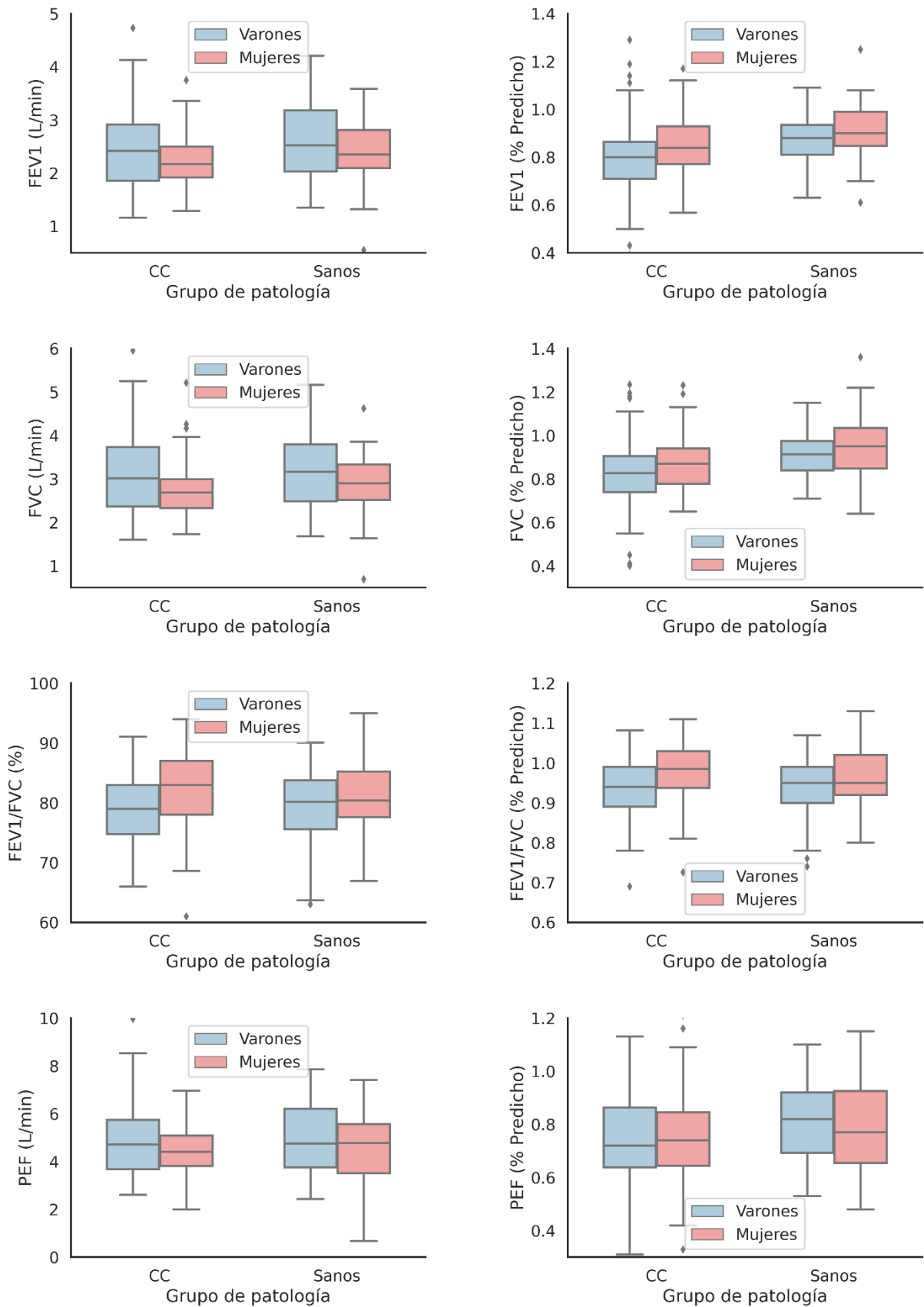


Figura 28. Parámetros de función pulmonar en población sana vs pacientes con cardiopatías congénitas. Valores absolutos y en porcentaje del predicho (Zapletal et. al).

Los pacientes con cardiopatías congénitas presentaron de forma global una reducción estadísticamente significativa de la FVC (media 85% vs 92%) y el FEV1 (media 82% vs 88%), tanto en valores absolutos como en porcentajes de sus valores predichos según las ecuaciones de Zapletal et al⁸⁶.

La relación entre ambas variables (FEV1/FVC) permaneció estable (80.1% vs 79.9%), sugiriendo que la disminución objetivada en el FEV1 es consecuencia de la disminución de la FVC, sin existir un componente de obstrucción bronquial mayor en los sujetos enfermos que en el grupo de sujetos sanos.

Adicionalmente, se observó una disminución significativa del porcentaje flujo expiratorio pico (PEF) con respecto al predicho en los sujetos con CC. La disminución en la MVV se relaciona con la disminución del FEV1, ya que esta se calculó como un producto simple de FEV1, por lo que su variación es paralela a este parámetro.

Las diferencias en los parámetros de función pulmonar de ambos grupos están recogidas en la Tabla 4.

Tabla 4. Función Pulmonar. Población Sana vs Cardiopatías Congénitas

	Población Sana (n=105)	Cardiopatías Congénitas (n=131)	Diferencia medias	<i>p value</i>
FVC (L/min)	3,1 ± 0,8	2,9 ± 2,83	0,21	,048*
FVC (% Predicho)	92,4 ± 13	85,7 ± 14,8	6,7	< ,001*
FEV1 (L/min)	2,5 ± 0,68	2,31 ± 0,67	0,22	,01*
FEV1 (% Predicho)	88,2 ± 13	82,1 ± 14,8	6,1	< ,001*
FEV1/FVC (%)	80,1 ± 6,3	79,9 ± 6,8	0,2	,77
FEV1/FVC (% Predicho)	95 ± 7,6	95 ± 8	0	,81
PEF (L/min)	4,9 ± 1,4	4,5 ± 1,34	0,39	,03*
PEF (% Predicho)	80,3 ± 17,2	74,2 ± 17,2	5,8	< ,001*
MVV (L/min)	88,8 ± 23,8	81 ± 23,5	7,78	,01*

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar. Abbreviations: FVC = Capacidad vital forzada; FEV1 = Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF1 = Flujo expiratorio pico en el primer segundo; MVV = Ventilación voluntaria máxima; ns = No significativo. Las comparaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) están resaltadas con (*)

Ergometría

Se analizaron los datos ergométricos de las PECP de 236 pacientes, 105 sujetos sanos y 131 pacientes con cardiopatías congénitas. Entre estos datos se incluyeron, en sus valores absolutos o como porcentaje de los predichos, la carga máxima, la frecuencia cardiaca máxima, las medidas de tensión arterial, el doble producto, y la reserva de frecuencia cardiaca. No se incluyeron las medidas del trazado electrocardiográfico por la ausencia de eventos sugestivos de isquemia coronaria y los artefactos abundantes que alterarían la interpretación del ECG normal en el grupo de cardiopatías congénitas, demasiado heterogéneo en este aspecto para considerar la utilización de estos parámetros en agregado. Los pacientes en los que la PECP no fue válida fueron excluidos del estudio desde el inicio.

Los resultados agregados de todas las variables recogidas en la ergometría se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Ergometría. Población Sana vs Cardiopatías Congénitas

	Población Sana (n=105)	Cardiopatías Congénitas (n=131)	Diferencia medias	<i>p value</i>
Carga máxima (W)	137 ± 41,5	112 ± 35,1	24,93	<,001*
Carga máxima (% Predicho)	93,1 ± 1,8	75 ± 2,4	18	<,001*
FC máxima (lpm)	188,4 ± 9,7	176,9 ± 18,9	11,4	<,001*
FC máxima (% Predicho)	90,7 ± 0,4	85 ± 0,9	6	<,001*
TA sistólica máxima (mmHg)	152,2 ± 19,9	152,9 ± 21,5	-0,7	0,8
TA diastólica máxima (mmHg)	82,6 ± 8,3	84,1 ± 9,4	-1,54	0,19
TA sistólica basal (mmHg)	112,1 ± 11,2	115,8 ± 11,3	-3,7	0,01*
TA diastólica basal (mmHg)	75,6 ± 7,4	76,4 ± 8,3	-0,79	0,44
Doble producto máximo	28678 ± 3969	27108 ± 4979	1570	<,01*
HRR	104 ± 15	88,7 ± 20,5	15,4	<,001*

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar. Las comparaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) están resaltadas con (*). Abreviaturas: W = Vatios; FC = Frecuencia cardiaca; lpm = latidos por minuto; TAs/TAd = Tensión arterial sistólica/diastólica; HRR = Reserva de frecuencia cardiaca; ns = No significativo.

Los resultados muestran una diferencia considerable en magnitud y significación estadística de la carga máxima alcanzada, tanto en valores absolutos, donde alcanza una reducción del 18% en la población cardiópata ($p < 0.001$), como más representativamente, del porcentaje de la carga predicha, llegando a ser un 19,4% menor en la población con cardiopatías congénitas ($p < 0.001$).

En el caso de la frecuencia cardiaca, el grupo de pacientes con cardiopatías congénitas alcanzó una frecuencia máxima un 6% menor con respecto a la población sana tanto en valor absoluto, como en porcentaje de la frecuencia predicha, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

La Figura 29 muestra la distribución de carga y FC máxima en ambos grupos, separada por sexos. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la carga máxima alcanzada, mayor en el sexo masculino en ambos grupos. Cabe destacar el hallazgo de una diferencia significativa ($p < 0.01$) entre hombres y mujeres en población sana en el porcentaje de la carga predicha alcanzada. No se observaron diferencias significativas entre sexos en ninguno de los grupos en lo referente a la FC máxima alcanzada.

Los resultados de las cifras de TA máxima sistólica y diastólica no mostraron diferencias significativas entre las distribuciones de ambos grupos. Una diferencia estadísticamente significativa, pero de magnitud aparentemente no relevante (1%) se encontró en la TA diastólica en reposo, mayor en la población de cardiopatías congénitas, no así en la TA sistólica en reposo, donde no existieron diferencias destacables. La Figura 30 representa la comparación de las cifras de TA entre ambos grupos, representadas en función del sexo de los participantes.

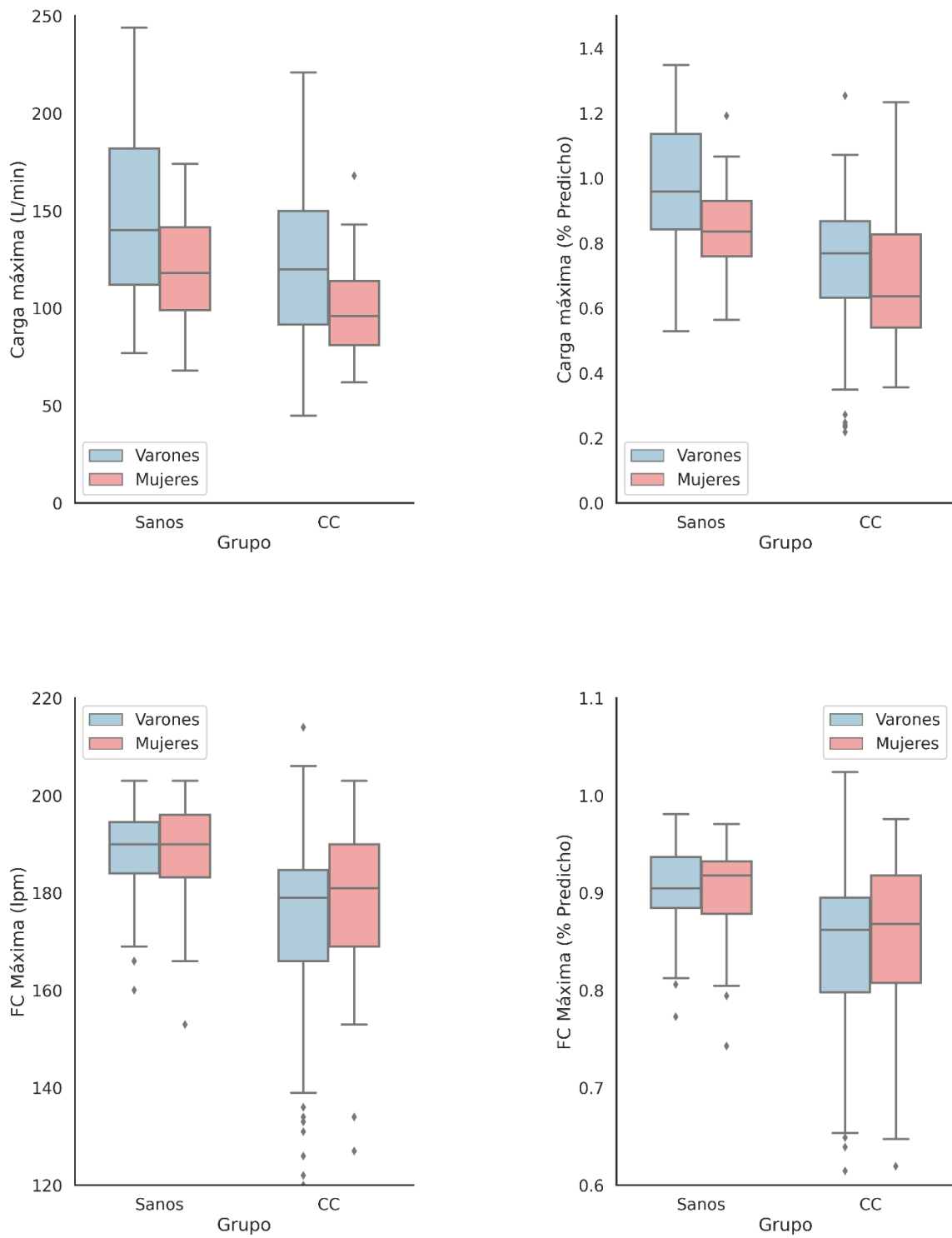


Figura 29. Comparación de carga y frecuencia cardiaca en población sana vs grupo de CC, representadas en función del sexo de los participantes.

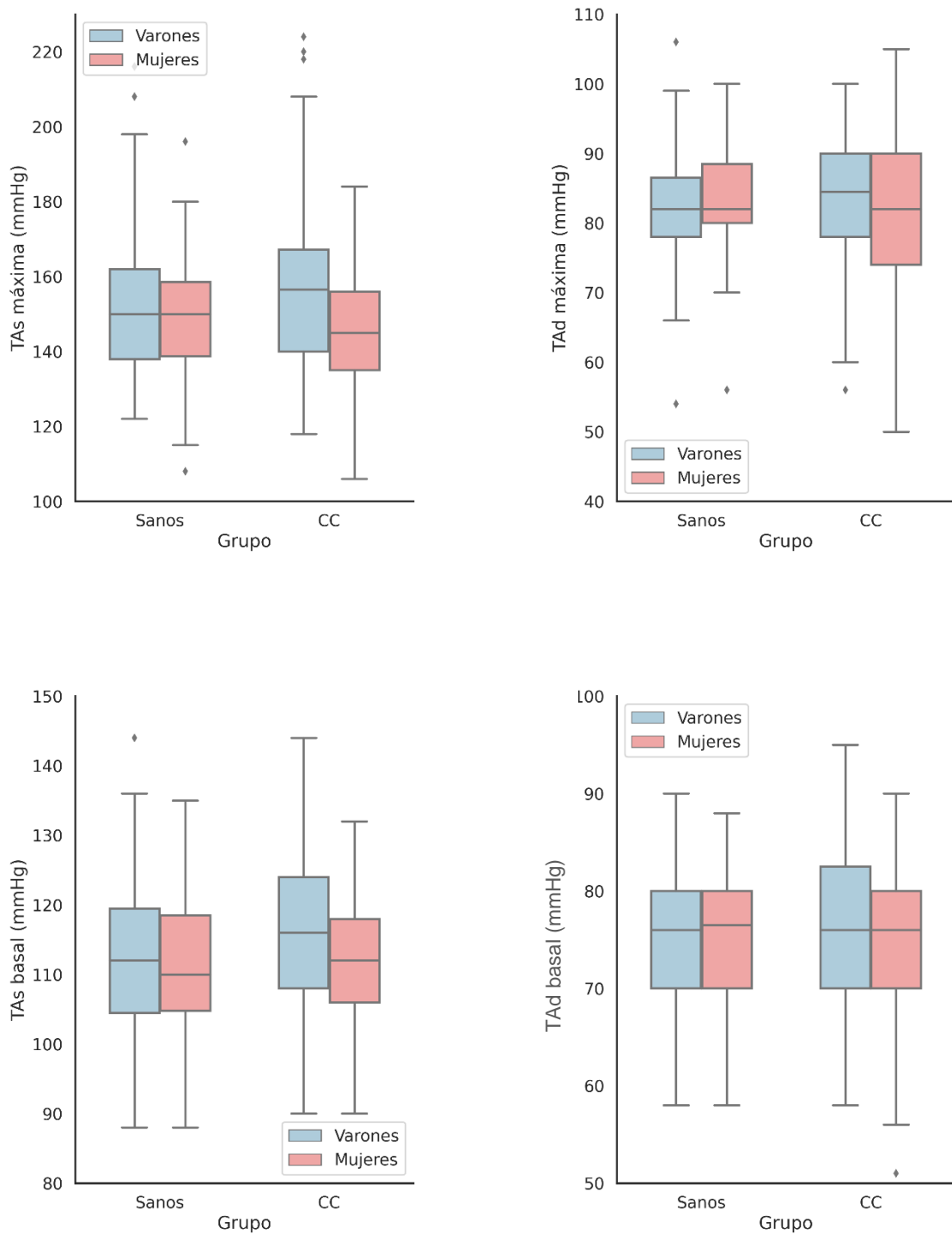


Figura 30. Comparativa de las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica (mmHg) en carga máxima y reposo durante la PECP en población sana VS población con cardiopatías congénitas, representada en función del sexo.

El grupo CC mostró en la ergometría una reducción estadísticamente significativa del doble producto máximo (5,5%, $p < .01$), así como de la reserva cardiaca (14,8%, $p < .001$), ambas en probable relación con una menor frecuencia cardiaca máxima alcanzada.

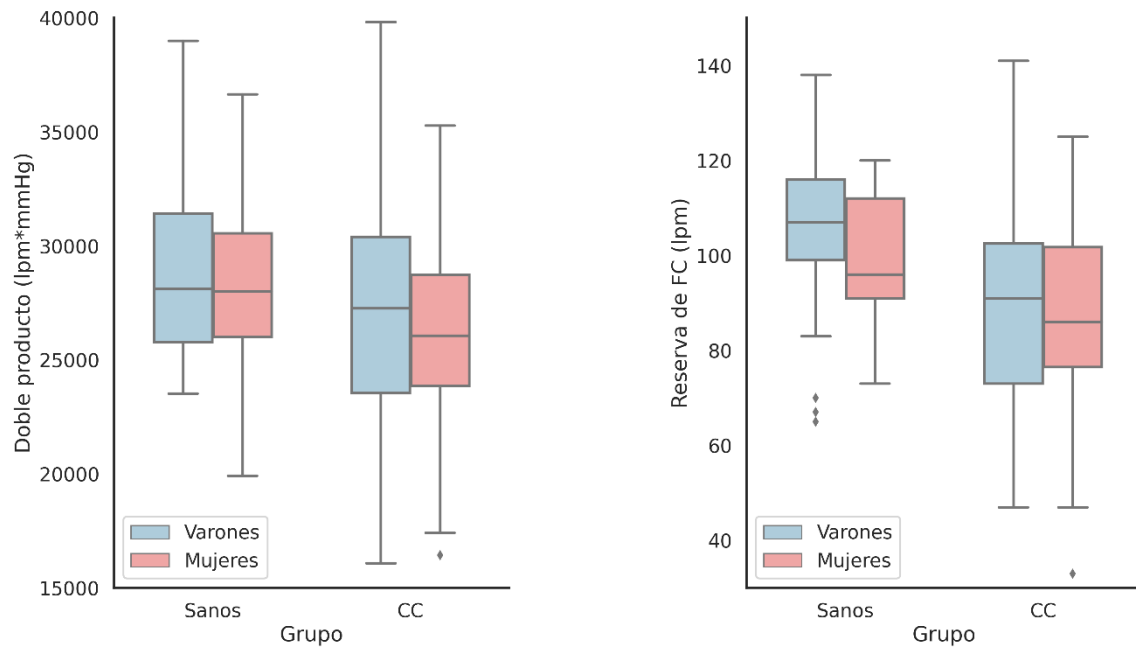


Figura 31. Comparación de Reserva Cardíaca y Doble Producto. Grupo CC vs población sana, representadas en función del sexo.

La Figura 31 muestra la distribución de reserva cardíaca y doble producto en ambos grupos. De nuevo el análisis por sexos mostró únicamente diferencias significativas entre sexos en la reserva cardíaca del grupo sano, acorde a los hallazgos descritos previamente en la frecuencia cardíaca máxima.

Ergoespirometría

Se analizaron variables seleccionadas de los datos ergoespirométricos de las PECP de 236 pacientes, 105 sujetos sanos y 131 pacientes con cardiopatías congénitas. Los resultados agregados de todas las variables recogidas en la ergometría se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Ergoespirometría. Población Sana vs Cardiopatías Congénitas

	Población Sana (n=105)	Cardiopatías Congénitas (n=131)	Diferencia medias	<i>P</i> valor
VO ₂ pico (mL/min)	1931 ± 508	1598 ± 479	333	< ,001*
VO ₂ pico (% Predicho)	90,8 ± 14	77,1 ± 17	14	< ,001*
VO ₂ pico (mL/Kg/min)	38,2 ± 7,2	31,3 ± 7,5	6,89	< ,001*
VO ₂ basal (mL/Kg/min)	5,9 ± 1,1	5,76 ± 1	17	,23
Pulso de O ₂ (mL/lat)	10,5 ± 2,96	9,2 ± 2,7	1,26	< ,001*
Pulso de O ₂ (% Predicho)	94,5 ± 15	84,8 ± 18,7	10	< ,001*
VT1 (mL/Kg/min)	20 ± 4,3	17,2 ± 4	2,85	< ,001*
FC en VT1 (lpm)	127,8 ± 15,3	119,1 ± 18	8,72	< ,001*
VT 1 (% VO ₂ pico)	52,8 ± 7	55,8 ± 9	3	< ,01*
VT1 (% VO ₂ predicho)	47,5 ± 8,2	42,5 ± 10,2	5	< ,001*
RER máximo	1,09 ± 0,07	1,08 ± 0,08	0,01	,61
RER basal	0,75 ± 0,06	0,76 ± 0,06	-0,01	,21
RER máximo recuperación	1,42 ± 0,15	1,38 ± 0,16	0,03	,11
METS máximos	10,9 ± 2,07	8,87 ± 2	2,04	< ,001*
VE/VO ₂ máximo	31,4 ± 3,6	32,7 ± 6,7	-1,3	,07
VE/VCO ₂ máximo	27 ± 2,1	29,6 ± 4,4	-2,57	< ,001*
VE/VCO ₂ slope	28 ± 3,4	30,9 ± 7,3	-2,93	< ,001*
VE máx (L/min)	67 ± 17	58,9 ± 16,4	8,14	< ,001*
Reserva respiratoria (%)	94,5 ± 15	84,8 ± 18,7	10	< ,001*
PETCO ₂ basal (mmHg)	34,5 ± 2,3	32,8 ± 3,6	1,69	< ,001*
PETCO ₂ en VT1 (mmHg)	38,2 ± 2,9	35,6 ± 4,2	2,59	< ,001*

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar. Las comparaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) están resaltadas con (*). Abreviaturas: VO₂ = Consumo de oxígeno; VT1 = Umbral ventilatorio 1 o umbral

Los resultados evidencian un perfil de resultados ergoespirométricos con abundantes diferencias estadísticamente significativas con respecto a los controles sanos. En resumen, los niños con CC presentaron:

1. Una reducción del consumo de oxígeno pico en su valor absoluto, indexado por peso, y como porcentaje del valor predicho.
2. Un menor valor máximo del pulso de oxígeno en cifras absolutas y como porcentaje del predicho.
3. Un menor consumo de oxígeno y frecuencia cardiaca en primer umbral (VT1).
4. Un número inferior de METS máximos alcanzados.
5. Unos equivalentes de CO₂ máximos más elevados.
6. Una pendiente de eficiencia ventilatoria más pronunciada (VE/VCO_{2s})
7. Una menor ventilación minuto máxima.
8. Una reserva respiratoria más limitada.
9. Unos valores más reducidos de O₂ y CO₂ al final de la espiración.

La Figura 32 muestra las diferencias en las diferentes representaciones del consumo de O₂ pico, observándose una diferencia de medias de 333 mL/min o 6,9 mL/Kg/min indexada, aproximadamente un 20% menores que sus homólogos sanos.

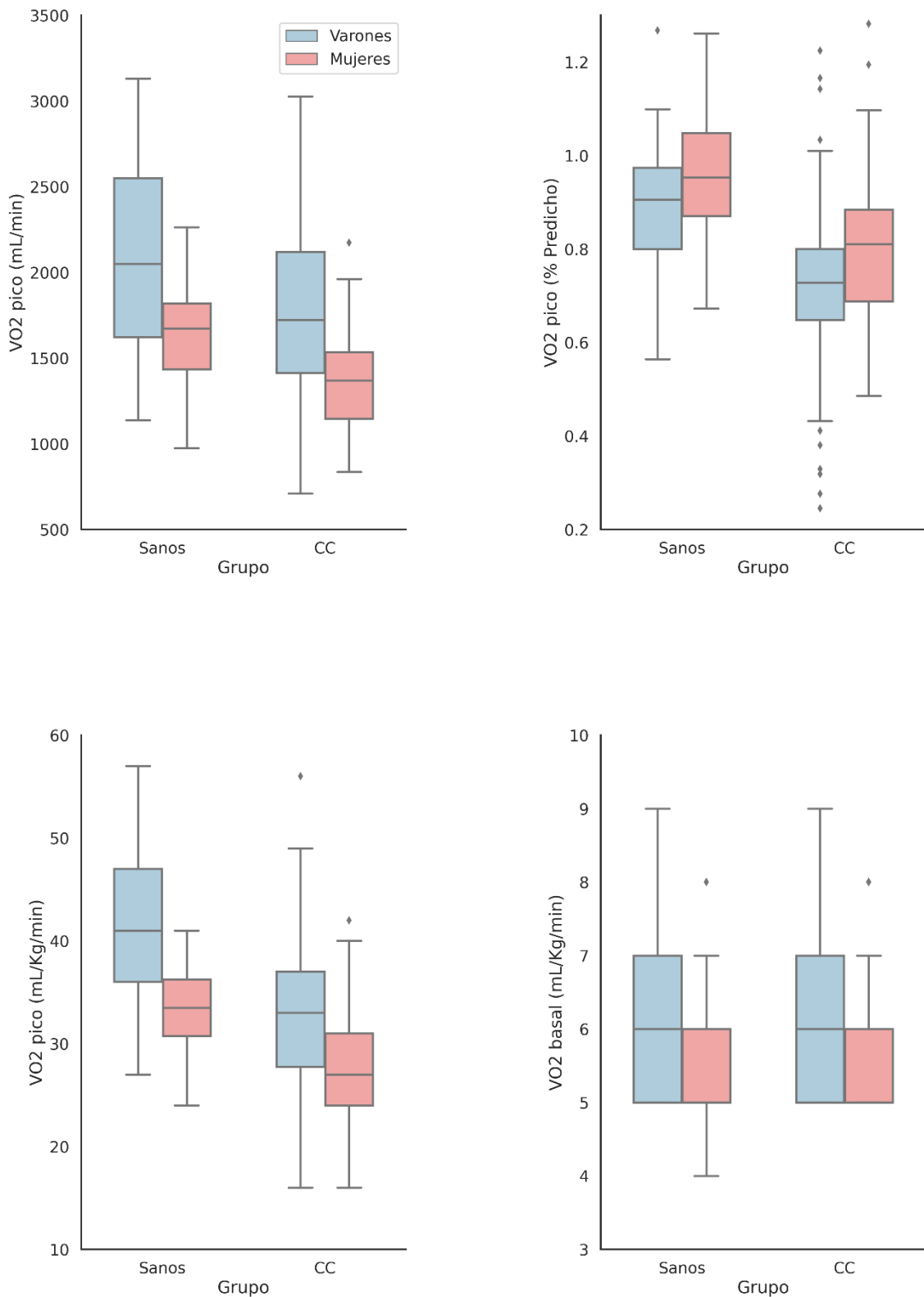


Figura 32. Representación gráfica del VO₂ pico (mL/min), el porcentaje del VO₂ pico predicho, el VO₂ pico indexado por peso (mL/Kg/min), y el VO₂ basal indexado por peso (mL/Kg/min). Comparación de la población sana (izq.) con la población afecta de CC (der.), separados por género.

La Figura 33 muestra las diferencias del pulso de oxígeno entre ambas poblaciones, mostrando una reducción cercana a 10 puntos porcentuales en el pulso expresado como porcentaje del predicho.

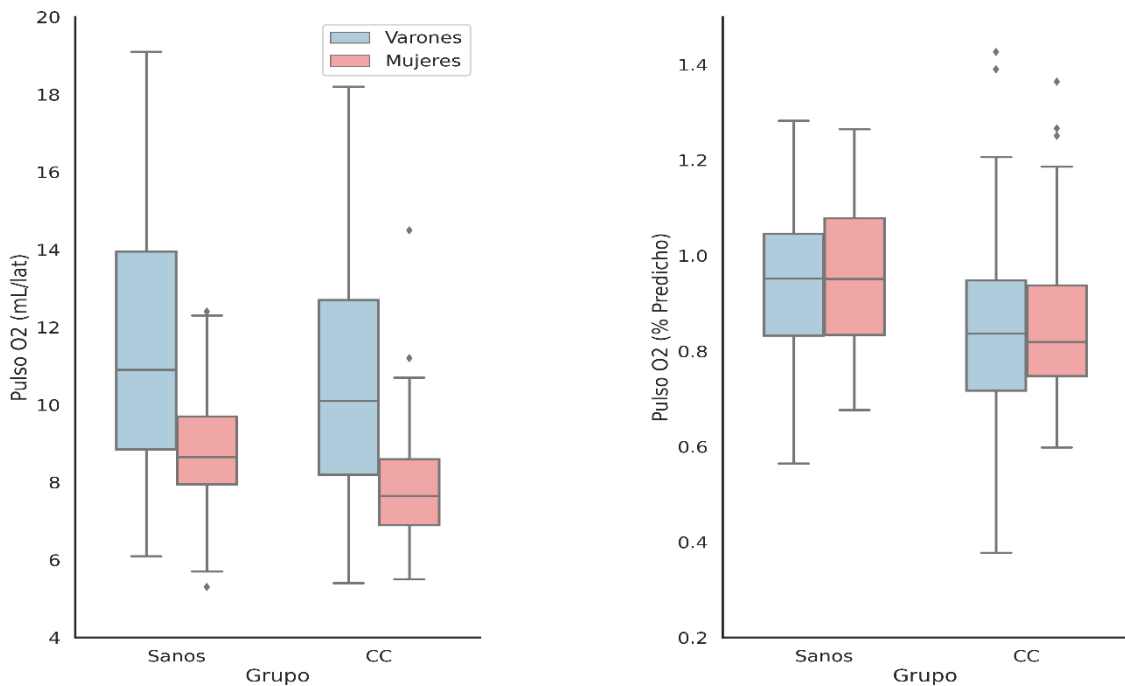


Figura 33. Representación gráfica del pulso de O₂ (mL/lit), y el porcentaje del pulso de O₂ predicho. Comparación de la población sana (izq.) con la población afectada de CC (der.), separados por género.

En la Figura 34 se observan las diferentes representaciones del consumo de oxígeno y frecuencia cardiaca en primer umbral ventilatorio (VT1), observándose diferencias significativas, especialmente en el consumo de O₂ absoluto, donde estas diferencias superan el 10% del valor obtenido en sujetos sanos.

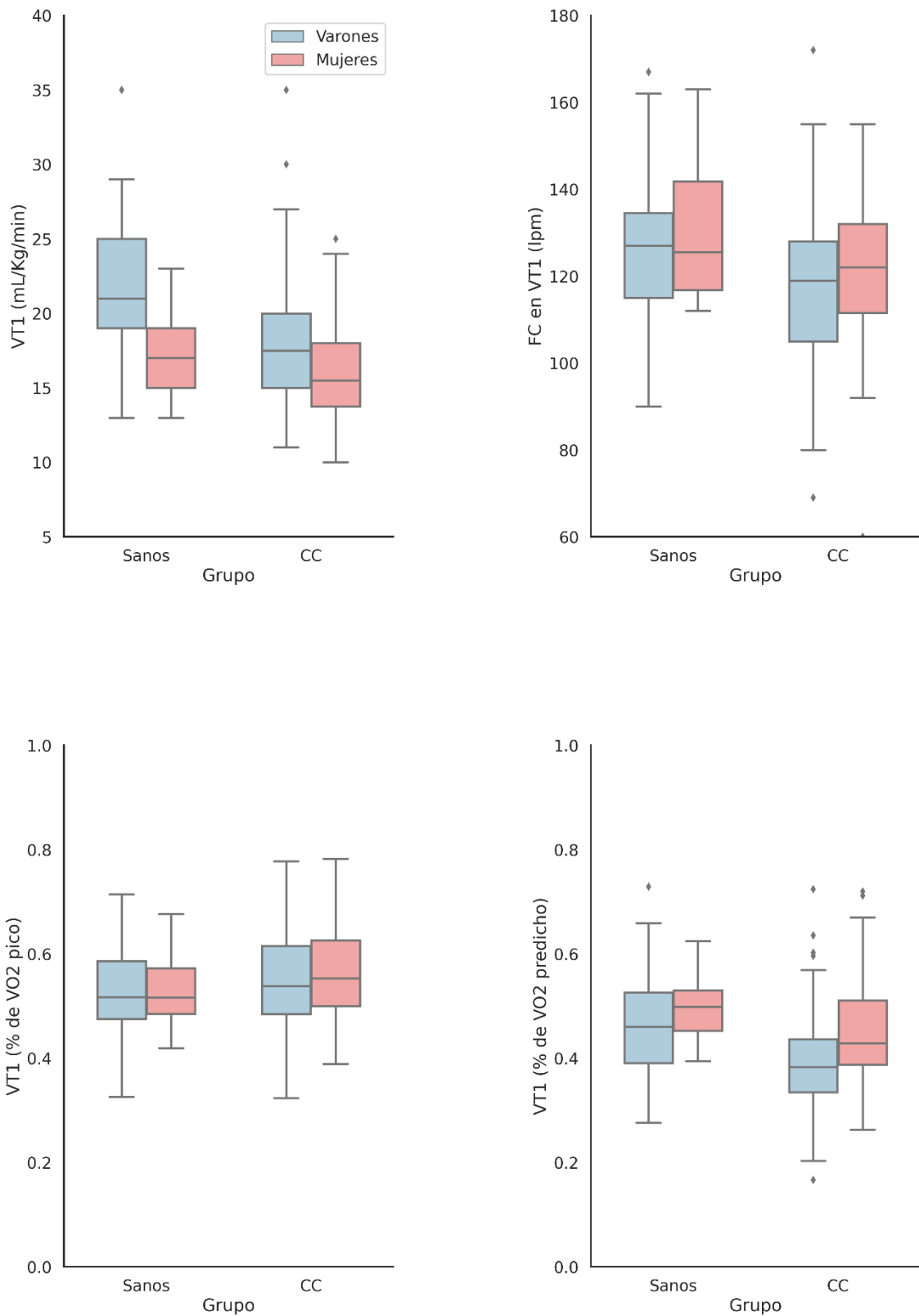


Figura 34. Representación gráfica del primer umbral VT1 en su forma indexada por peso (mL/Kg/min), la FC observada en VT1, y el VT1 en forma de porcentaje del VO₂ pico real o del VO₂ máximo predicho. Comparación de la población sana (izq.) con la población afecta de CC (der.), separados por género.

La Figura 35 muestra los diversos valores del RER en la prueba, que no mostraron diferencias significativas con el grupo control, así como los METS máximos alcanzados, aproximadamente un 20% inferiores en pacientes con CC.

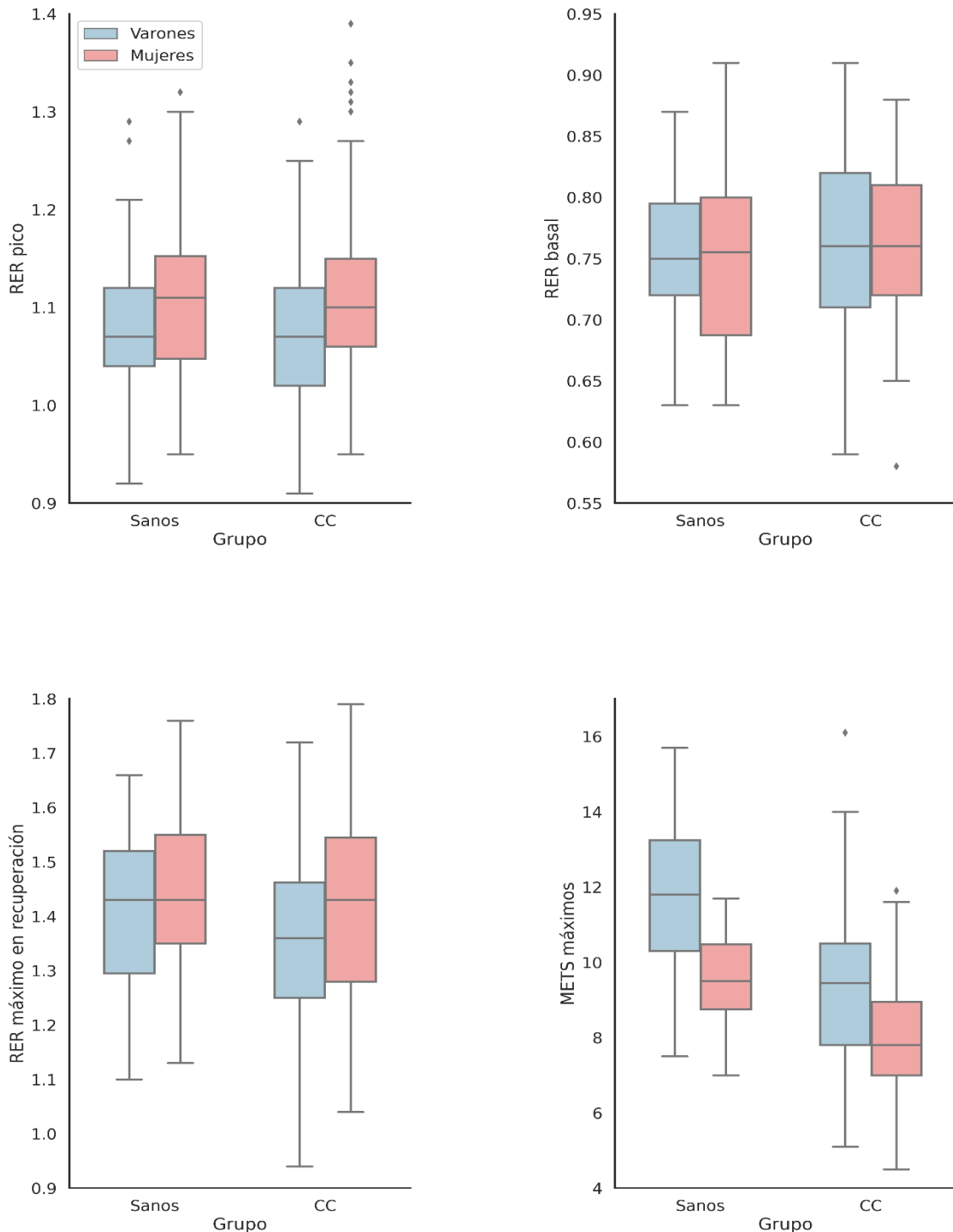


Figura 35. Representación gráfica del RER en su pico en ejercicio (arriba izq.), en situación basal (arriba dcha.), y el máximo valor obtenido en recuperación (abajo izq.), junto con la representación de los METS máximos obtenidos en ejercicio, separados por género.

La Figura 36 representa las diferencias halladas en la ventilación-minuto máxima alcanzada en ejercicio, así como el porcentaje de la reserva respiratoria restante en ejercicio máximo. Ambos valores resultaron aproximadamente un 12% y un 10% menores, respectivamente, existiendo diferencias estadísticamente significativas.

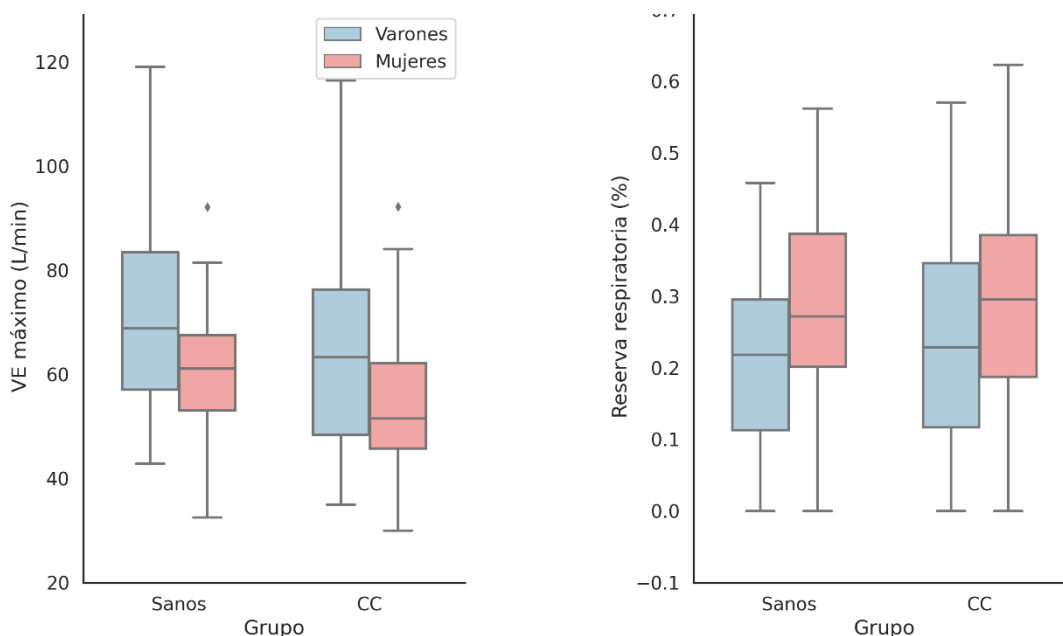


Figura 36. Representación del volumen minuto (VE) en su pico en ejercicio (izq.), y el % de la reserva respiratoria restante en ejercicio (dcha.), separados por género.

La Figura 37 representa los equivalentes de O_2 y CO_2 en ambos grupos, observándose únicamente un incremento cercano al 10% en el caso de los equivalentes de CO_2 , sin variaciones significativas de VE/VO_2 . Asimismo, se representan la presión de O_2 y CO_2 al final de la espiración (End-Tidal), donde sí se observan diferencias pequeñas pero significativas por lo estable de las medidas entre sujetos, siendo estos valores aproximadamente un 5% menores en pacientes con CC.

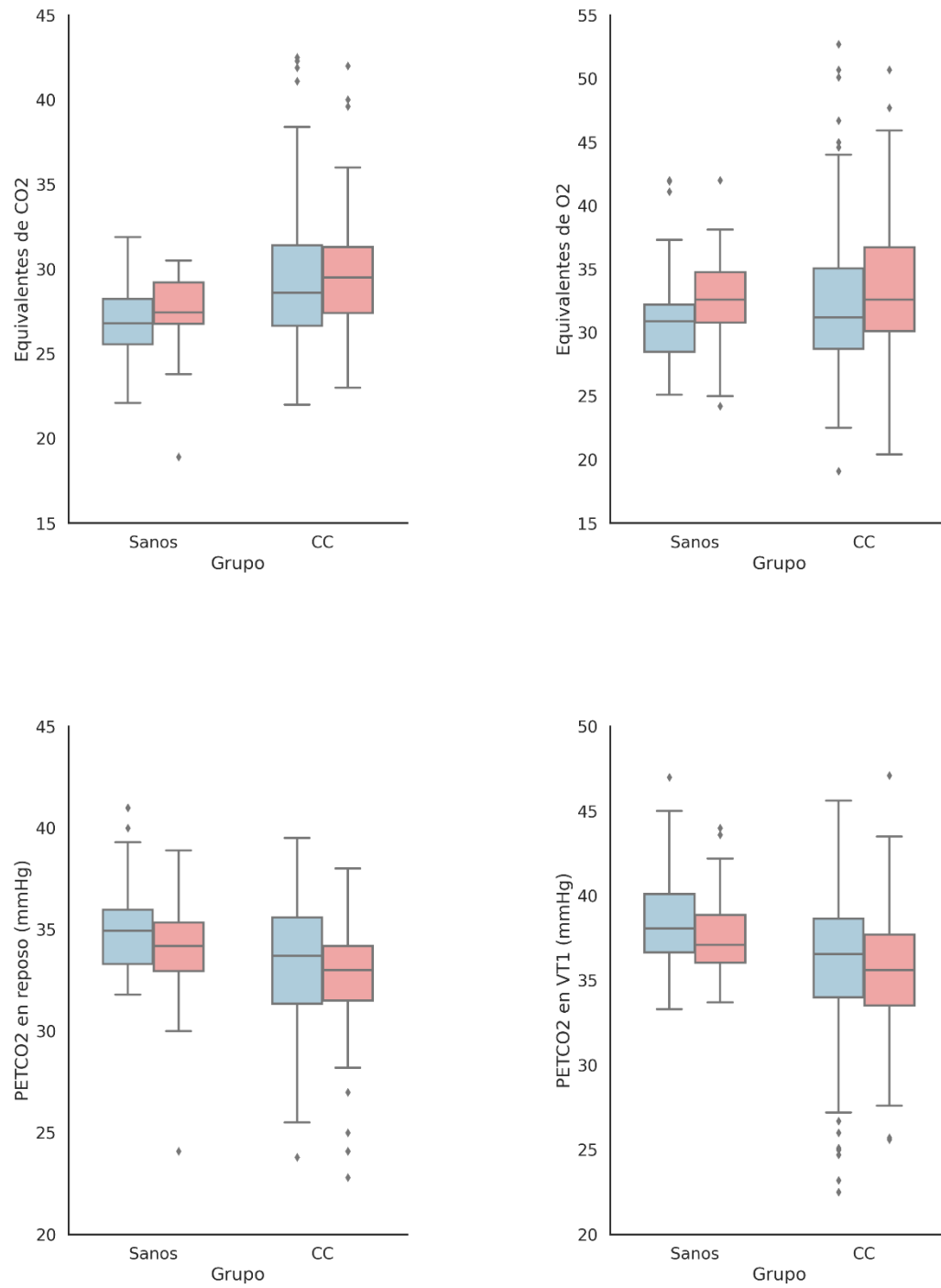


Figura 37. Representación de VE/VCO_2 y VE/VO_2 en su pico en ejercicio (arriba), así como de las presiones telespiratorias de O_2 y CO_2 en mmHg (abajo, separados por género).

4.1.4 Plataforma Online / pediatricexercisetest.com

En abril de 2019 se abrió al público el sitio web con dominio www.pediatricexercisetest.com con el objetivo de crear una plataforma online sobre pruebas de esfuerzo en la edad pediátrica. Su objetivo es orientar a los profesionales que trabajan en este campo de la medicina para seleccionar la bibliografía más representativa sobre este área de conocimiento y ayudarles en la interpretación de las pruebas de esfuerzo de sus pacientes.

Con este fin se recopilaron todos los artículos más representativos sobre valores de normalidad en pruebas de esfuerzo cardiopulmonar publicados hasta 2018 y se creó una sección en la que existe la posibilidad de introducir los datos de edad, sexo, peso y talla del individuo a testar, y nos ofrece, en primer lugar, un somero resumen de los resultados esperables para cada una de las variables (Figura 38), y en segundo lugar, una vez introducidos los resultados obtenidos, un desglose detallado comparando los resultados introducidos con cada uno de los artículos publicados (Figura 39), para poder tener diferentes poblaciones, ergómetros, y metodologías de referencia, de modo que podamos ajustar al máximo nuestra precisión a la hora de interpretar los resultados de las pruebas en población pediátrica.

The screenshot shows the 'Pediatric Exercise Test' website interface. At the top, there is a navigation bar with links for 'Home', 'How to use', 'Books', and 'About'. The main content area is divided into two sections: 'Patient information' and 'Observed data'. The 'Patient information' section includes input fields for Age (13), Gender (Male selected), Weight (69.7 kg), and Height (165.4 cm). The 'Observed data' section includes input fields for VO₂ (26 ml/kg/min), Work (138 W), HR (193 bpm), Oxygen pulse (9.6), VT1 (anaerobic threshold) (15 ml/kg/min), OUES (1852), Max BP (150 mmHg), and VE/VCO_{2s} (27.8). Below these fields are three buttons: 'Get results', 'Populate data', and 'Clear all data'. A 'Quick Overview' section below provides a summary of predicted values for several variables: VO₂ (38 -> 68% of predicted), Work (166 -> 83% of predicted), Heart rate (207 -> 93% of predicted), Oxygen pulse (14 -> 69% of predicted), VT1 (22 -> 68% of predicted), OUES (2297 -> 81% of predicted), Max Blood Pressure (Z-Score: -0.05), and VE/VCO_{2s} (29.68 -> 94% of predicted).

Figura 38. Página principal de introducción de datos y vista rápida de los valores predichos.

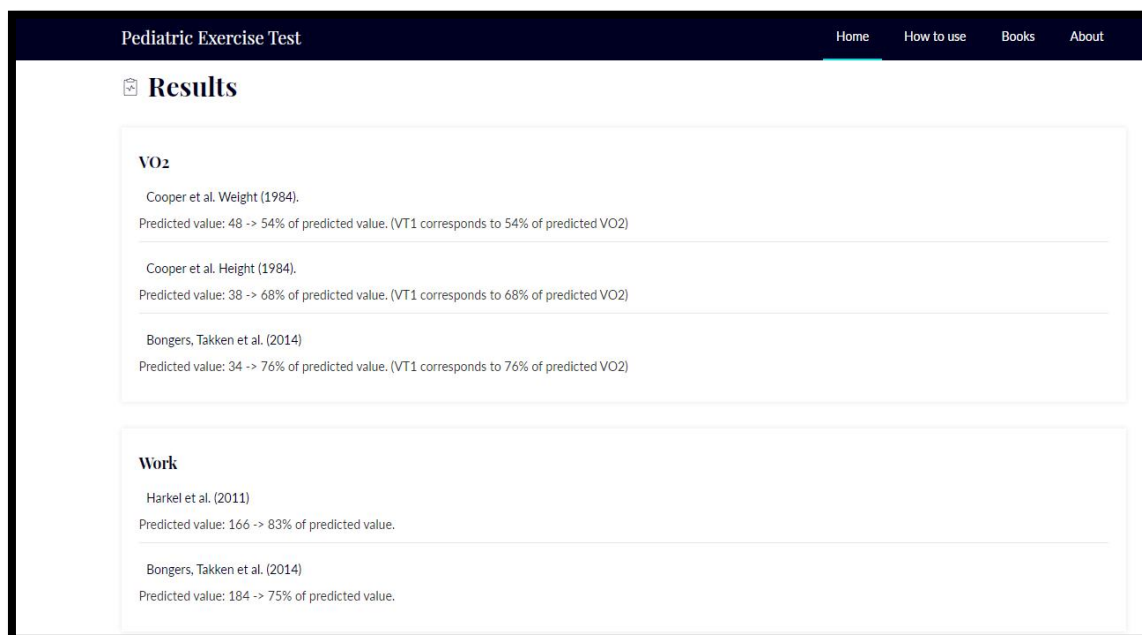


Figura 39. Comparación de los resultados obtenidos con los valores de normalidad propuestos en diferentes estudios con poblaciones y metodologías diversas.

A su vez, se ha recopilado una serie de libros de gran interés en el campo para orientar a los profesionales interesados hacia la mejor bibliografía disponible. (Figura 40).

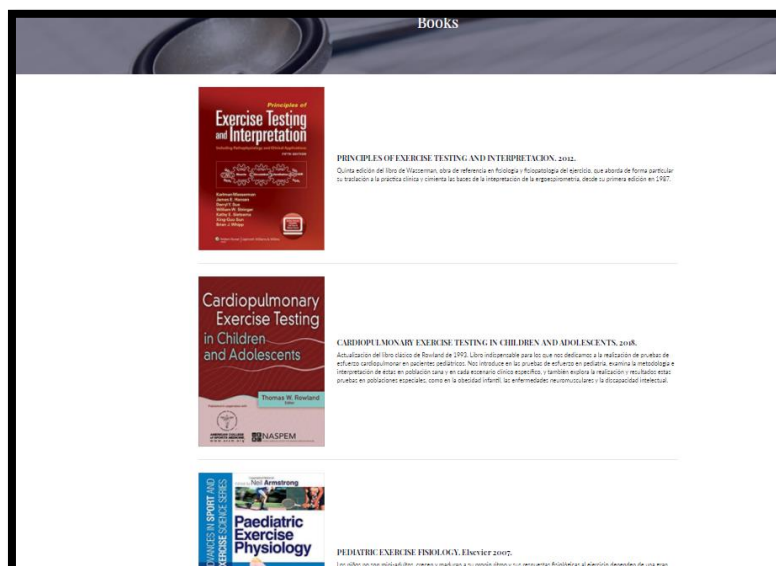


Figura 40. Biblioteca de www.pediatricexercisetest.com, con múltiples ejemplos de libros actuales sobre fisiología del ejercicio, deporte, e interpretación de las pruebas de esfuerzo en la edad pediátrica.

4.1 Rama RHB

4.1.1 Implementación del programa IMPROVE

Durante el periodo comprendido entre julio y diciembre de 2017 se convocó en reunión en múltiples ocasiones a los servicios de rehabilitación, cardiología, cardiología pediátrica y pediatría, junto con el equipo de fisioterapia del Hospital Universitari i Politècnic La Fe; el equipo de investigación en Fisioterapia de la Universidad Cardenal Herrera CEU; la asociación Latiendo Juntos; el Colegio de Dietistas y Nutricionistas de la Comunidad Valenciana (CODiNuCoVa); y el grupo de Regeneración y Trasplante Cardíaco del IIS La Fe, con el objetivo de definir las líneas estratégicas del proyecto IMPROVE, y establecer los recursos humanos, materiales, y espaciales necesarios y disponibles para la implementación del programa de rehabilitación.

Tras la consecución de un acuerdo general en lo referente a los objetivos del programa, las condiciones de seguridad, y los recursos necesarios, se procedió a finalizar la redacción de la memoria del proyecto, junto con la hoja de información al paciente y el consentimiento informado, que se envió al Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, obteniéndose la calificación favorable definitiva en los informes científico y ético, así como el visto bueno para el inicio del reclutamiento, el día 4 de diciembre de 2017, con referencia 2017/0506, tras solicitud de aclaraciones menores.

Entre enero y febrero de 2018 se procedió a contactar con las familias de los pacientes cuyas situaciones se consideraron prioritarias, y se programó el orden de los primeros grupos de entrenamiento. Durante este tiempo se realizó una revisión de espacios y material, y se comprobó la localización, disponibilidad, y correcto funcionamiento de todo el material y equipamiento de seguridad, y de los sistemas de monitorización.

Finalmente, en marzo de 2018 comenzó la actividad del programa IMPROVE con la realización de las pruebas iniciales y el entrenamiento del primer grupo de 3 pacientes (Figuras 41 y 42).



Figura 41. El equipo implicado en el desarrollo del programa IMPROVE. Compuesto por cardiólogos pediátricos, fisioterapeutas, rehabilitadores, psicólogos, asistentes sociales, nutricionistas, e investigadores.



Figura 42. Los primeros participantes en el programa IMPROVE.

4.1.2 Población

En las fechas comprendidas entre noviembre de 2017 y marzo de 2020 un total de 353 pruebas de esfuerzo fueron realizadas, entre las cuales se identificó un total de 32 pacientes con criterios clínicos adecuados para inclusión en un programa de rehabilitación cardiopulmonar. En 13 de los 32 pacientes, el sujeto o la familia rechazaron la participación en el programa. Las principales razones para rechazar la participación en el programa fueron las limitaciones geográficas, que complicaban el desplazamiento dos veces a la semana para realizar la sesión de rehabilitación (el HUiP La Fe acoge a pacientes de todo el área de la Comunitat Valenciana), y las altas exigencias de compromiso del programa en el caso de familias con escaso margen por parte del trabajo y obligaciones de los progenitores.

No existieron diferencias significativas entre los sujetos que rechazaron la participación y los que la aceptaron en términos de edad, género, características antropométricas, o gravedad de las cardiopatías presentadas.

Entre marzo de 2018 y marzo de 2020 un total de 19 pacientes aceptaron la participación y fueron enrolados en el programa IMPROVE. De estos 19, 4 participantes tuvieron que interrumpir su actividad en el programa a causa de la pandemia por COVID-19 que motivó el cese inmediato de todas las actividades de rehabilitación no esenciales en marzo de 2020.

De los 15 sujetos restantes, todos completaron adecuadamente sus evaluaciones iniciales y post-programa, y un sujeto no pudo realizar la de los 6 meses tras el programa. Todos los pacientes habían sido intervenidos por cirugía extracorpórea para reparación de su cardiopatías o trasplante cardiaco, y presentaban los siguientes diagnósticos: Tetralogía de Fallot (6); Trasplante cardiaco (3); D-Transposición de grandes arterias (1); L-Transposición de grandes arterias (cirugía de doble switch) (1); Atresia pulmonar con septo íntegro (1); Atresia pulmonar con CIV (1), CIV intervenida (1) y Anomalía de Taussig-Bing (1). En cuanto a su actividad física habitual, todos los pacientes informaron de la realización de 2 sesiones de actividad ligera variable en educación física del centro escolar. Tres de los pacientes realizaban actividad moderada de 1 a

2 veces por semana en el centro escolar o en centros deportivos (Mitchell IIB). Ninguno de los pacientes cumplía las recomendaciones de la OMS para la realización de actividad física en los niños y adolescentes⁶².

Las características basales demográficas y antropométricas básicas de la población descrita se encuentran recogidas en la Tabla 7. No se hallaron diferencias significativas en el grupo entre ambos sexos en lo respectivo a peso, talla, e índice de masa corporal.

Tabla 7. Características Demográficas y Antropométricas de la Población.

	Total (n= 15) Media ± DS (rango)	Niños (n= 9) Media ± DS (rango)	Niñas (n= 6) Media ± DS (rango)	P valor
Demographic / anthropometric				
Edad (años)	14,4 ± 1,1 (12,4 – 15,7)	14,4 ± 1,3 (12,4 – 15,7)	14,5 ± 0,9 (13,3 – 15,8)	0,43
Altura (cm)	161,9 ± 9,9 (143 - 182)	164,9 ± 10,7 (143 - 182)	157,4 ± 7,3 (145 - 165)	0,05*
Peso (kg)	52,8 ± 12,5 (33 – 74,2)	55,5 ± 12,9 (41,3 – 74,2)	48,9 ± 11,9 (33 – 63)	0,29
IMC (kg/m ²)	20 ± 3,5 (14,8 – 25,4)	20,3 ± 3,6 (14,8 – 25,4)	19,5 ± 3,8 (15,7– 24,3)	0,11

Abreviaturas: IMC = Índice de masa corporal. Las comparaciones estadísticamente significativas (p<0.05) están resaltadas con (*)

Todos los participantes y sus familias tuvieron una entrevista con el equipo médico de cardiología infantil donde se les explicó la hoja de información al paciente, junto con todas las actividades planeadas, sus fechas, y los contactos de los responsables del programa, y se obtuvo el consentimiento informado por escrito para todas las actividades comprendidas en el programa por parte del paciente y sus responsables legales en todos los casos.

4.1.3 Adherencia y seguridad

El programa cumplió el objetivo de garantizar al menos el cumplimiento de un 75% de la asistencia a las sesiones de rehabilitación con todos sus sujetos. En promedio, cada sujeto faltó a una media de 3 sesiones (12%), con un rango entre 1 y 5 sesiones. La totalidad de los sujetos asistieron a las sesiones de realización de pruebas diagnósticas (pruebas de esfuerzo, evaluaciones de fuerza muscular periférica y respiratoria, 6 minutos marcha, y cuestionarios de calidad de vida).

En lo referente a la seguridad, a lo largo del programa no se produjeron eventos adversos significativos relacionados con las actividades llevadas a cabo en el mismo. Algunos pacientes presentaron mialgias diferidas o dolor muscular postesfuerzo, predominantemente al inicio del programa durante la fase inicial de acostumbamiento a la actividad física. No se registraron arritmias significativas en la monitorización a tiempo real de los pacientes durante la actividad física.

Un paciente con diagnóstico de trasplante cardiaco presentó una reactivación febril de citomegalovirus que precisó ingreso hospitalario para tratamiento y monitorización de carga viral. Otro sujeto presentó hacia el final del programa un ingreso breve por una exacerbación de un trastorno oposicionista/desafiante, negándose a acudir a la escuela, y con comportamiento inapropiado en el domicilio. A pesar de ello el paciente continuó realizando todas las actividades del programa durante el ingreso y este periodo de entre una y dos semanas de duración, y recibió atención psicológica por parte del equipo de psicología del programa.

4.1.4 Calidad de vida

Todos los participantes (n=15) fueron entrevistados por una psicóloga especializada en atención infantil con experiencia en herramientas de evaluación de HRQoL, previamente al programa y tras su finalización. Con motivo de la pandemia producida por el virus SARS-CoV-2, algunas de las evaluaciones programadas para la realización 6 meses tras la finalización del programa no pudieron ser realizadas, dado que se suspendió temporalmente la asistencia y entrevistas no esenciales, por lo que en el presente trabajo únicamente se analizan los resultados en estado basal, e inmediatamente tras la rehabilitación cardiopulmonar.

Todos los pacientes contestaron todos los cuestionarios incluidos en el diseño inicial de la evaluación de calidad de vida. A continuación se realiza un desglose de los resultados de cada uno de los diferentes módulos empleados para la evaluación de calidad de vida, separando los resultados de los pacientes y los de sus padres cuando el módulo se realiza por ambos grupos.

Los resultados se presentan en forma de tablas comparativas y gráficos polares entre el periodo pre-rehabilitación y el periodo post-rehabilitación para ambos grupo, y cuando resulta posible, se comparan las mediciones basales de padres con las de los niños, con el objetivo de poner de manifiesto potenciales diferencias basales en la percepción de la calidad de vida, desde ambos puntos de vista.

Todas las escalas han sido transformadas según las indicaciones oficiales de interpretación de los cuestionarios realizados según lo explicado en el apartado 3.6, y su puntuación va de 0 a 100, siendo 0 la peor percepción y 100 la mejor.

Cuestionario de Calidad de Vida Pediátrica (Escala Core)

La escala “genérica” o escala “core” constituye el elemento nuclear del cuestionario PedsQL™. Explora las dimensiones física (salud y actividades), psicológica (estado emocional), social, y cognitiva/educacional, asignando una puntuación de 0 a 100 a cada área basado en un número variable de ítems según dimensión.

Los resultados de las puntuaciones del cuestionario de calidad de vida pediátrico o “escala core” de PedsQL™ en situación basal y al finalizar el programa, en forma de media \pm desviación estándar, se muestran en la Tabla 8 para las obtenidas de los pacientes, y en la Tabla 9 para las obtenidas al entrevistar a los padres sobre sus hijo/as.

Tabla 8. Resultados PedsQL – Escala Core. Niños. Basal vs RHB.

(n=15)	Basal	Post Rehabilitación	Cambio (%)	Diferencia Medias	<i>P</i> value
Puntuación Global	76,6 \pm 12,3	79,1 \pm 11,8	-	-	,08
Salud y Act. Físicas	76 \pm 16,9	82,5 \pm 10	7,85	6,48	,01*
Estado Emocional	76 \pm 17	79,6 \pm 17,4	-	-	,27
Actividades Sociales	87 \pm 11,1	88,6 \pm 8,5	-	-	,23
Actividades Escolares	67,3 \pm 14,6	65,6 \pm 21,1	-	-	,97

Los resultados están expresados en forma de media \pm desviación estándar. Todas las puntuaciones van de 0 (mínimo) a 100 (máximo). Las comparaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) están resaltadas con (*)

Tabla 9. Resultados PedsQL – Escala Core. Padres. Basal vs RHB.

(n=15)	Basal	Post Rehabilitación	Cambio (%)	Diferencia Medias	<i>P</i> value
Puntuación Global	65,6 \pm 14,6	68,1 \pm 13	-	-	,14
Salud y Act. Físicas	70,4 \pm 17,5	73,5 \pm 16,2	-	-	,27
Estado Emocional	58 \pm 15,9	67,6 \pm 17,2	14,3	9,67	< ,01*
Actividades Sociales	70,3 \pm 22,7	78 \pm 16,7	9,83	7,67	,02*
Actividades Escolares	63,6 \pm 19,4	53,3 \pm 19,8	-19,4	-10,33	,03*

Los resultados están expresados en forma de media \pm desviación estándar. Todas las puntuaciones van de 0 (mínimo) a 100 (máximo). Las comparaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) están resaltadas con (*)

Los resultados muestran un incremento estadísticamente significativo de la percepción de su salud y su capacidad para realizar actividades físicas en el caso de los sujetos tras la rehabilitación. Asimismo, en el caso de los padres se objetiva una mejoría significativa de las puntuaciones en lo referente a la percepción paterna del estado emocional del sujeto y de sus relaciones sociales. Destaca la presencia de un impacto negativo, también estadísticamente significativo, de la percepción de los padres de su rendimiento escolar, que no se corresponde con la percepción de los propios pacientes.

A continuación se visualiza en las Figuras 43 y 44 el gráfico radial con la superposición de las diferentes dimensiones de la escala core en la población de pacientes y padres, por separado.

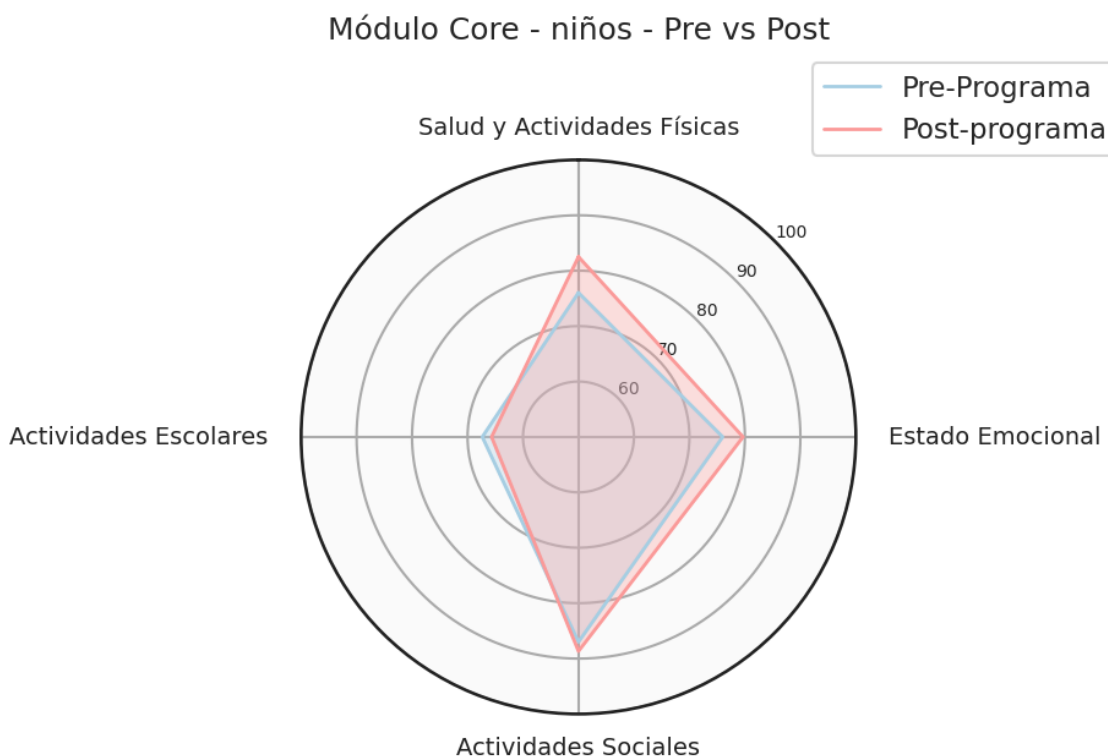


Figura 43. Puntuación (0-100) de los pacientes en las cuatro dimensiones del módulo de calidad de vida pediátrica del cuestionario PedsQL™. Comparación de resultados basales (en azul) contra los obtenidos a la finalización del programa de rehabilitación.

Módulo Core - Padres - Pre vs Post

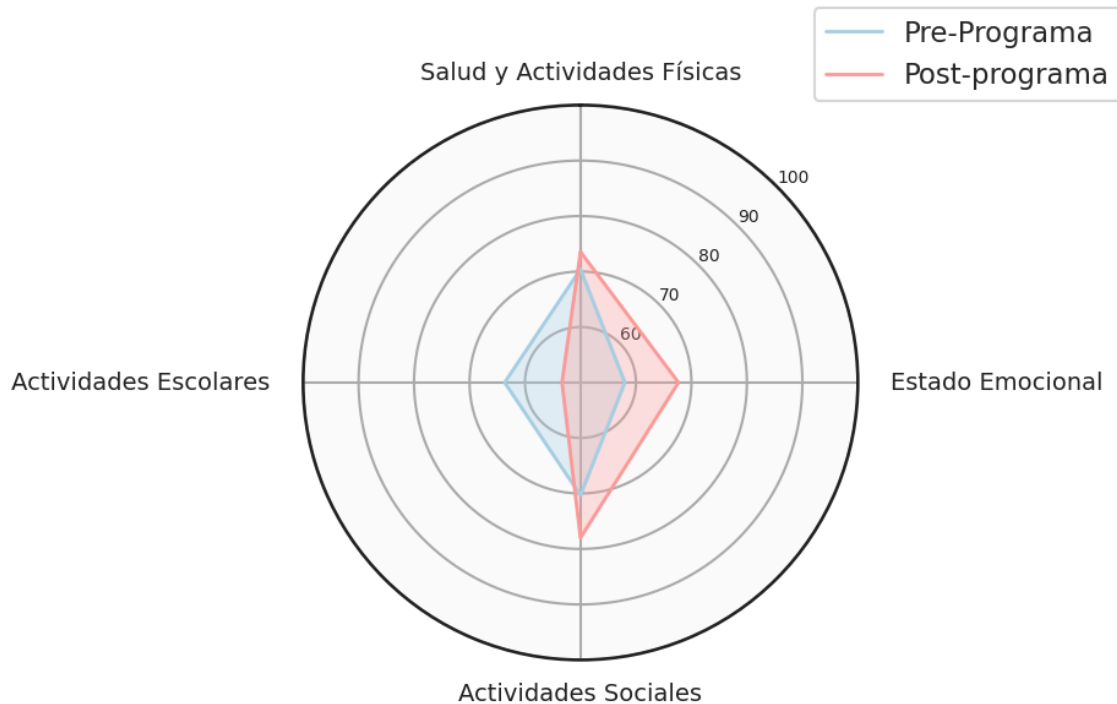


Figura 44. Puntuación (0-100) de los padres de los sujetos al preguntarles sobre su hijo/a en las cuatro dimensiones del módulo de calidad de vida pediátrica del cuestionario PedsQL™. Comparación de resultados basales (en azul) contra los obtenidos a la finalización del programa de rehabilitación.

En las figuras, representadas a la misma escala, se pone de manifiesto la diferencia de percepción encontrada entre los padres y sus hijos, siendo estos últimos menos negativos en cuanto a la percepción global de su calidad de vida, y específicamente de forma más marcada en lo referente a su estado emocional y sus actividades sociales. La comparación de las puntuaciones obtenidas en estado basal entre los niños y sus padres se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10. Resultados PedsQL – Escala Core Basal. Niños vs Padres

(n=15)	Niños	Padres	P value
Puntuación Global	76,6 ± 12,3	65,6 ± 14,6	< ,01*
Salud y Act. Físicas	76 ± 16,9	70,4 ± 17,5	,380
Estado Emocional	76 ± 17	58 ± 15,9	< ,01*
Actividades Sociales	87 ± 11,1	70,3 ± 22,7	,016*
Actividades Escolares	67,3 ± 14,6	63,6 ± 19,4	,559

Los resultados están expresados en forma de media ± desviación estándar. Todas las puntuaciones van de 0 (mínimo) a 100 (máximo). Las comparaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) están resaltadas con (*)

Módulo Cardíaco

Los resultados de las puntuaciones del módulo cardíaco de PedsQL™ en situación basal y al finalizar el programa, en forma de media \pm desviación estándar, se muestran en la Tabla 11 para las obtenidas de los pacientes, y en la Tabla 12 para las obtenidas al entrevistar a los padres sobre sus hijo/as.

Tabla 11. Resultados PedsQL – Módulo Cardíaco. Niños. Basal vs RHB.

(n=15)	Basal	Post Rehabilitación	Cambio (%)	Diferencia Medias	<i>P</i> value
Puntuación Global	76,5 \pm 12,5	81,2 \pm 12,4	5,81	4,72	< ,01*
Problemas Cardiológicos	72,9 \pm 19,5	77,6 \pm 16,3	6,13	4,76	,053
Tratamiento	97,6 \pm 3,7	95,6 \pm 7,9	-	-	,19
Apariencia Física	67,2 \pm 27,1	74,4 \pm 25,4	9,71	7,23	,038*
Miedo/Preocupación	70,8 \pm 28,8	82,9 \pm 15,9	-	-	,12
Habilidades Conocimiento	78,6 \pm 17,9	78,6 \pm 18,4	-	-	,86
Capac. Comunicación	71,7 \pm 22,2	77,7 \pm 23,5	-	-	,15

Los resultados están expresados en forma de media \pm desviación estándar. Todas las puntuaciones van de 0 (mínimo) a 100 (máximo). Las comparaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) están resaltadas con (*)

Tabla 12. Resultados PedsQL – Módulo Cardíaco. Padres. Basal vs RHB.

(n=15)	Basal	Post Rehabilitación	Cambio (%)	Diferencia Medias	<i>P</i> value
Puntuación Global	70,7 \pm 12,3	72 \pm 12,7	-	-	,87
Problemas Cardiológicos	69,5 \pm 16,4	79 \pm 11,9	12	9,51	,011*
Tratamiento	97 \pm 7,7	92,6 \pm 10,3	-4,7	-4,33	,04*
Apariencia Física	59,4 \pm 25	67,2 \pm 26,2	11,5	7,77	,08
Miedo/Preocupación	64,6 \pm 24,8	55,4 \pm 30	-	-	,28
Habilidades Conocimiento	64,6 \pm 27,2	65,3 \pm 24,5	-	-	,94
Capac. Comunicación	71,1 \pm 22,9	62,2 \pm 23,3	-	-	,86

Los resultados están expresados en forma de media \pm desviación estándar. Todas las puntuaciones van de 0 (mínimo) a 100 (máximo). Las comparaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) están resaltadas con (*)

Los resultados presentados muestran una mejoría estadísticamente significativa de la puntuación global en la escala de fatiga de los niños, siendo especialmente llamativa la dimensión de percepción de la apariencia física, en la que se observa

una mejoría más llamativa, así como la de percepción de sus problemas cardiológicos, que bordea la significación estadística, con una diferencia relevante. En lo referente a los padres, se observó una mejoría significativa de la percepción de la dimensión referente a sus problemas cardiológicos, y al tratamiento que estaban recibiendo, siendo sugestiva (pero no estadísticamente significativa) la mejora de su experiencia sobre la percepción del niño sobre su apariencia física. A pesar de ello, el score global no está aumentado de forma significativa, probablemente debido a un incremento en el miedo/preocupación reflejado en los cuestionarios, que a pesar de resultar claramente no significativo, desplaza la media de la puntuación global.

A continuación se visualiza en las Figuras 45 y 46 el gráfico radial con la superposición de las diferentes dimensiones del módulo cardiaco en la población de pacientes y padres, por separado

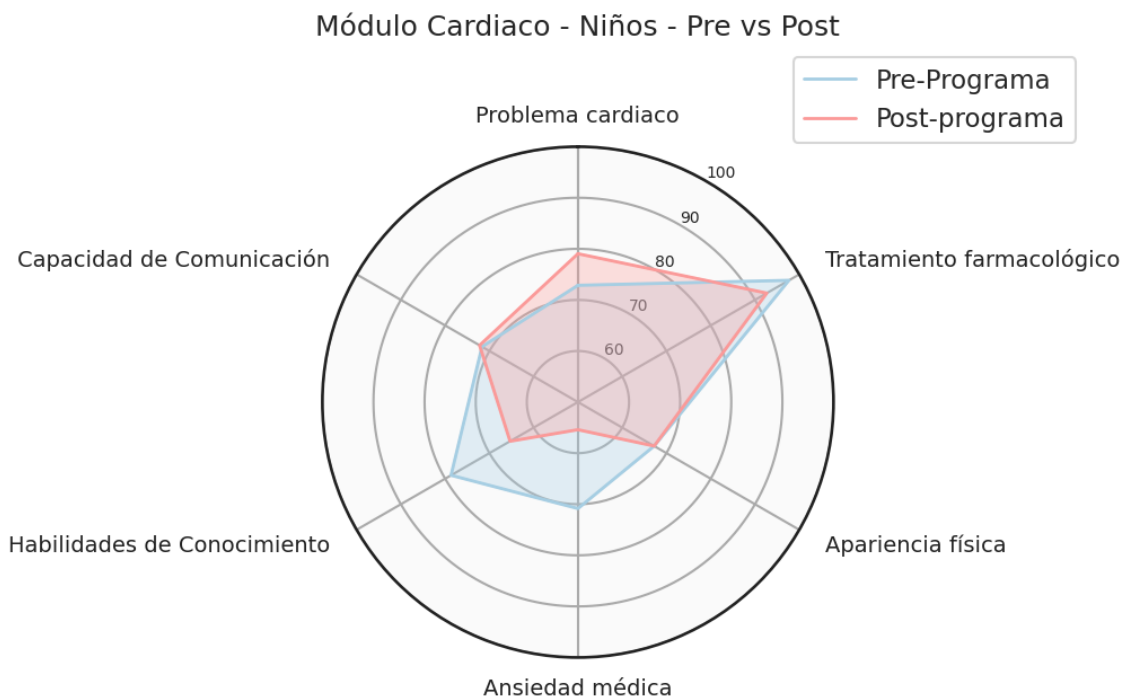


Figura 45. Puntuación (0-100) de los pacientes en las seis dimensiones del módulo cardiaco del cuestionario PedsQL™. Comparación de resultados basales (en azul) contra los obtenidos a la finalización del programa de rehabilitación.

Módulo Cardíaco - Padres - Pre vs Post

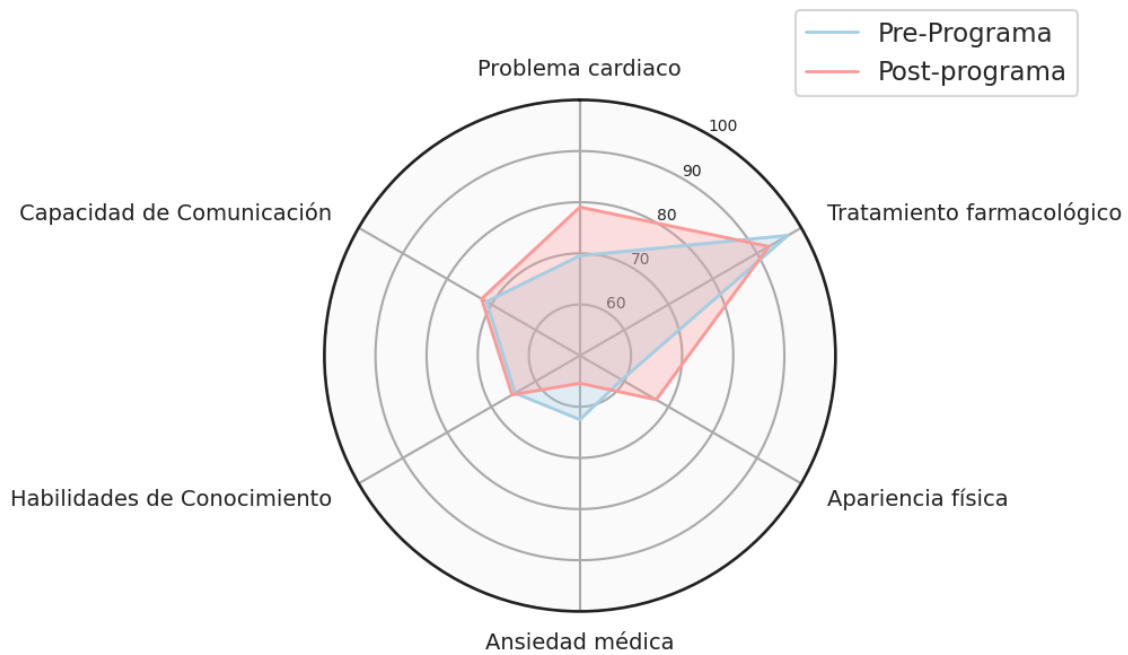


Figura 46. Puntuación (0-100) de los padres de los sujetos al preguntarles sobre su hijo/a en las cuatro dimensiones del módulo cardíaco del cuestionario PedsQL™. Comparación de resultados basales (en azul) contra los obtenidos a la finalización del programa de rehabilitación.

En las figuras se puede apreciar las diferencias decsrilas previamente, así como una relativa similitud en la percepción de su problema, salvo para las habilidades de conocimiento, donde impresiona de una mayor diferencia entre la percepción de padres e hijos. La Tabla 13 recoge las diferencias entre ambos grupos, que resultaron no significativas, siendo probable en el caso de habilidades de conocimiento por falta de potencia estadística debido a la baja muestra.

Tabla 13. Resultados PedsQL – Módulo cardíaco. Niños vs Padres

(n=15)	Niños	Padres	P value
Puntuación Global	76,5 ± 12,5	70,7 ± 12,3	,21
Problemas Cardiológicos	72,9 ± 19,5	69,5 ± 16,4	,60
Tratamiento	97,6 ± 3,7	97 ± 7,7	,78
Apariencia Física	67,2 ± 27,1	59,4 ± 25	,41
Miedo/Preocupación	70,8 ± 28,8	64,6 ± 24,8	,53
Habilidades Conocimiento	78,6 ± 17,9	64,6 ± 27,2	,10
Capac. Comunicación	71,7 ± 22,2	71,1 ± 22,9	,94

Los resultados están expresados en forma de media ± desviación estándar. Todas las puntuaciones van de 0 (mínimo) a 100 (máximo). Las comparaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) están resaltadas con (*)

Escala de Fatiga

Los resultados de las puntuaciones de la escala de fatiga de PedsQL™ en situación basal y al finalizar el programa, en forma de media \pm desviación estándar, se muestran en la Tabla 14 para las obtenidas de los pacientes, y en la Tabla 15 para las obtenidas al entrevistar a los padres sobre sus hijo/as.

Tabla 14. Resultados PedsQL – Escala Fatiga. Niños. Basal vs RHB.

(n=15)	Basal	Post Rehabilitación	Cambio (%)	Diferencia Medias	P value
Puntuación Global	73,7 \pm 15,1	76,6 \pm 16,3	-	-	,29
Fatiga General	80,5 \pm 14,2	84,17 \pm 14	-	-	,36
Descanso/Sueño	65,8 \pm 14,5	68,3 \pm 16	-	-	,46
Fatiga mental	74,7 \pm 24,9	77,2 \pm 25,7	-	-	,27

Los resultados están expresados en forma de media \pm desviación estándar. Todas las puntuaciones van de 0 (mínimo) a 100 (máximo). Las comparaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) están resaltadas con (*)

Tabla 15. Resultados PedsQL – Escala Fatiga. Padres. Basal vs RHB.

(n=15)	Basal	Post Rehabilitación	Cambio (%)	Diferencia Medias	P value
Puntuación Global	71,8 \pm 14,2	77 \pm 11,3	6,74	5,19	,04*
Fatiga General	72,8 \pm 17,9	76,9 \pm 14	-	-	,20
Descanso/Sueño	68 \pm 17,3	76,4 \pm 10,6	-	-	,12
Fatiga mental	74,7 \pm 21,9	77,8 \pm 22,9	-	-	,51

Los resultados están expresados en forma de media \pm desviación estándar. Todas las puntuaciones van de 0 (mínimo) a 100 (máximo). Las comparaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) están resaltadas con (*)

Los resultados no mostraron en el caso de los niños una variación significativa de su percepción de la fatiga en su vida diaria de forma global, ni de forma singular en ninguna de las dimensiones analizadas. En el caso de la percepción de los padres, se observa una mejoría estadísticamente significativa de la percepción global de fatiga del paciente, sin encontrarse de forma singular en las dimensiones exploradas.

A continuación se visualiza en las Figuras 47 y 48 el gráfico radial con la superposición de las diferentes dimensiones de la escala de fatiga en la población de pacientes y padres, por separado

Módulo Fatiga - Niños - Pre vs Post

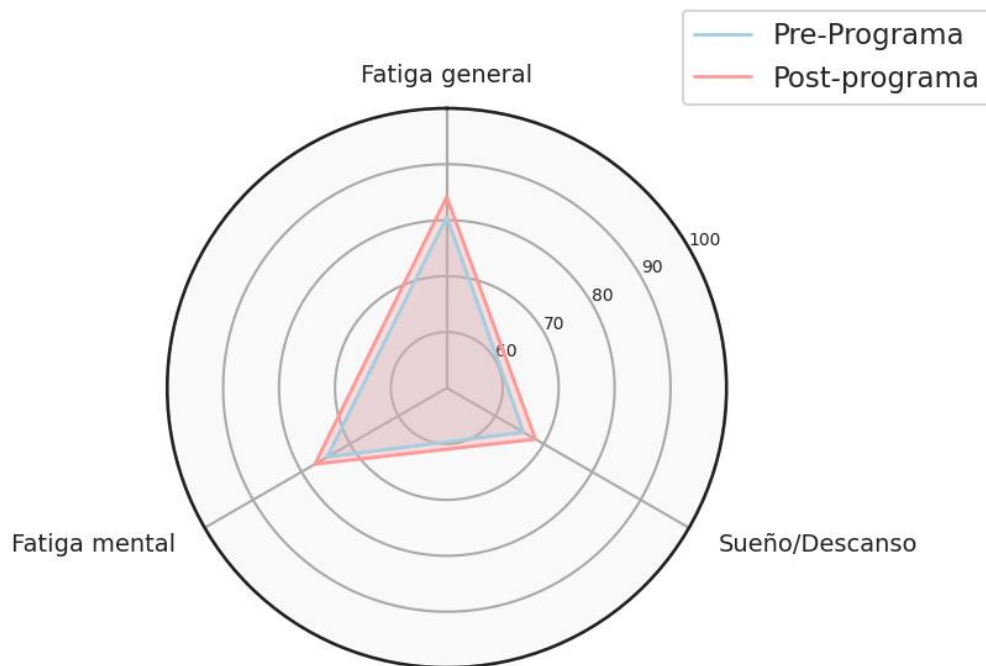


Figura 47. Puntuación (0-100) de los pacientes en las seis dimensiones del módulo de fatiga del cuestionario PedsQL™. Comparación de resultados basales (en azul) contra los obtenidos a la finalización del programa de rehabilitación.

Módulo Fatiga - Padres - Pre vs Post

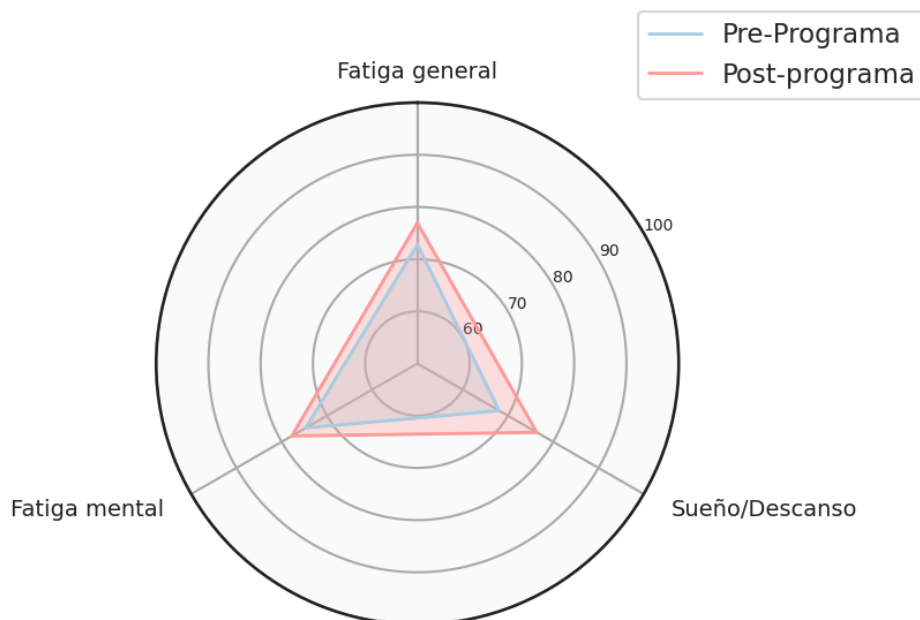


Figura 48. Puntuación (0-100) de los padres de los sujetos al preguntarles sobre su hijo/a en las cuatro dimensiones del módulo de fatiga del cuestionario PedsQL™. Comparación de resultados basales (en azul) contra los obtenidos a la finalización del programa de rehabilitación.

En las figuras previas podemos observar la escasa diferencia en el caso de los sujetos del estudio, y la diferencia focalizada fundamentalmente en el sueño/descanso y la fatiga general reportada por los padres.

No se evidenciaron diferencias significativas en la percepción basal de padres e hijos en lo referente a su sensación de fatiga del participante. La Tabla 16 recoge el análisis de estas potenciales diferencias.

Tabla 16. Resultados PedsQL – Escala de Fatiga. Niños vs Padres

(n=15)	Niños	Padres	<i>P</i> value
Puntuación Global	73,7 ± 15,1	71,8 ± 14,2	,72
Fatiga General	80,5 ± 14,2	72,8 ± 17,9	,20
Descanso/Sueño	65,8 ± 14,5	68 ± 17,3	,71
Fatiga mental	74,7 ± 24,9	74,7 ± 21,9	,99

Los resultados están expresados en forma de media ± desviación estándar. Todas las puntuaciones van de 0 (mínimo) a 100 (máximo). Las comparaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) están resaltadas con (*)

Módulo Cognitivo

Los resultados de las puntuaciones del módulo cognitivo de PedsQL™ en situación basal y al finalizar el programa, en forma de media \pm desviación estándar, se muestran en la Tabla 17 para las obtenidas al entrevistar a los padres sobre sus hijo/as.

Tabla 17. Resultados PedsQL – Módulo Cognitivo. Basal vs RHB.

(n=15)	Basal	Post Rehabilitación	Cambio (%)	Diferencia Medias	P value
Puntuación Global	76,9 \pm 21,1	78 \pm 23,3	-	-	,57

Los resultados están expresados en forma de media \pm desviación estándar. Todas las puntuaciones van de 0 (mínimo) a 100 (máximo). Las comparaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) están resaltadas con (*)

El análisis no mostró diferencias significativas en la percepción de las capacidades cognitivas tras la rehabilitación.

Impacto Familiar

Los resultados de las puntuaciones del módulo de impacto familiar en el último mes de PedsQL™ en situación basal y al finalizar el programa, en forma de media \pm desviación estándar, se muestran en la Tabla 18 para las obtenidas al entrevistar a los padres sobre sus hijo/as.

Tabla 18. Resultados PedsQL – Impacto Familiar Últ. Mes. Basal vs RHB.

(n=15)	Basal	Post Rehabilitación	Cambio (%)	Diferencia Medias	P value
Puntuación Global	77,8 \pm 16,8	78,4 \pm 12,3	-	-	,85
Calidad Vida Padres	80,7 \pm 16,5	82,5 \pm 11,4	-	-	,70
Funcionamiento Familiar	79,5 \pm 21,1	79,8 \pm 21,1	-	-	,88

Los resultados están expresados en forma de media \pm desviación estándar. Todas las puntuaciones van de 0 (mínimo) a 100 (máximo). Las comparaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) están resaltadas con (*)

No se encontraron diferencias significativas en el estudio del impacto familiar de la enfermedad tras la rehabilitación.

La Figura 49 muestra el gráfico radial con la superposición de las diferentes dimensiones de la escala de fatiga, antes y después del programa.

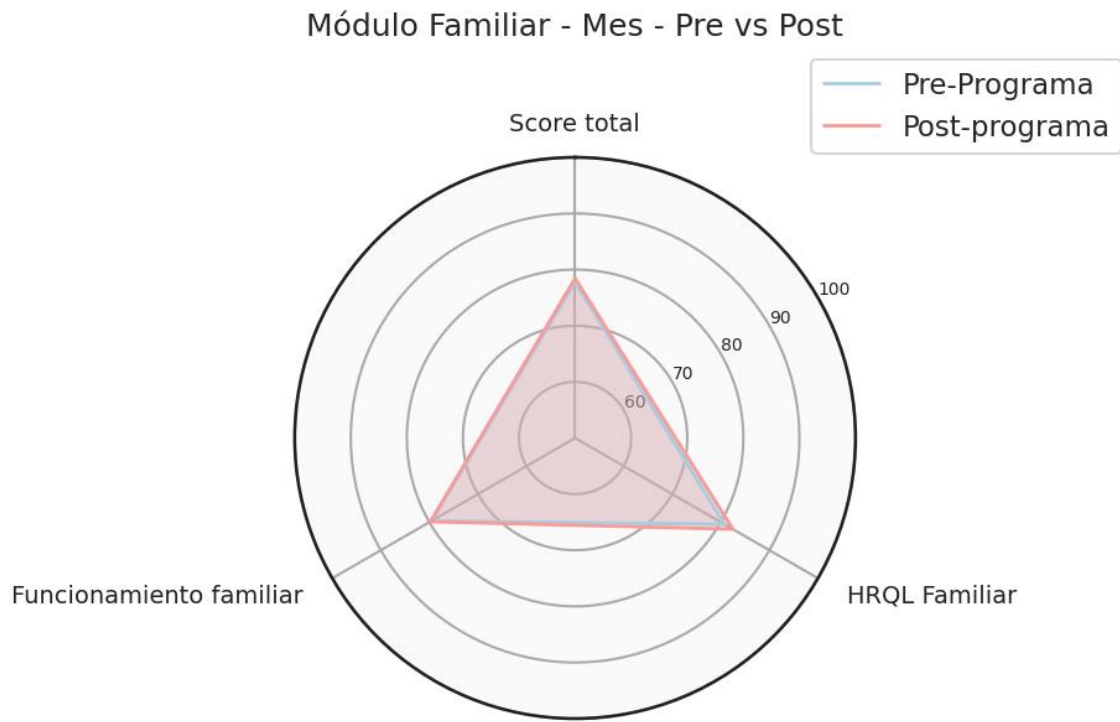


Figura 49. Puntuación (0-100) de los padres de los sujetos en las tres dimensiones del módulo de impacto familiar del cuestionario PedsQL™. Comparación de resultados basales (en azul) contra los obtenidos a la finalización del programa de rehabilitación.

4.1.5 Función pulmonar (Espirometría)

Se realizó una espirometría al total de los participantes previamente a la rehabilitación, en el momento de su finalización, y seis meses tras su finalización. Todas las pruebas fueron llevadas a cabo sin incidencias durante la realización de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar, como parte inicial de la misma, y siendo consideradas válidas según los criterios definidos en el apartado 3.7 de la sección “Material y Métodos”.

Las tablas que se exponen a continuación muestran el resumen de los resultados obtenidos en las espirometrías, comparando los valores obtenidos en la población previamente a la rehabilitación en los obtenidos tras finalizarla (Tabla 19), y por otro lado comparando los valores obtenidos en el momento con los obtenidos 6 meses tras la rehabilitación (Tabla 20), con el objetivo de analizar la evolución de dichos parámetros, y la influencia del crecimiento natural del sujeto sin interferencias producidas por la realización de rehabilitación.

Tabla 19. Función pulmonar. Basal vs Post-RHB.

(n=15)	Basal	Post-Rehabilitación	Cambio (%)	Diferencia Medias	P value
FVC (L)	2,81 ± 0,71	2,98 ± 0,67	5,9	0,18	< ,01*
FVC (%Pred)	79,5 ± 17	81,3 ± 14,6	2,2	2	,27
FEV1 (L)	2,29 ± 0,54	2,45 ± 0,52	6,4	0,16	< ,01*
FEV1 (%Pred)	77,4 ± 15,3	80 ± 15,5	3,3	3	,09
FEV1/FVC (%)	81,8 ± 5,9	82,3 ± 5,4	0,5	0,42	,66
FEV1/FVC (%Pred)	97,4 ± 6	98 ± 6	0,5	0,6	,64
PEF (L)	4,81 ± 0,97	5,73 ± 1,33	16	0,92	< ,01*
PEF (%Pred)	75,9 ± 19	88,5 ± 16,6	14,2	13	< ,01*
MVV (L/min)	80,2 ± 19	85,8 ± 18,3	6,4	5,51	< ,01*

Los resultados están expresados en forma de media ± desviación estándar. Abreviaturas: FVC = Capacidad vital forzada; FEV1 = Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF = Flujo espiratorio pico; MVV = Ventilación voluntaria máxima. Las comparaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) están resaltadas con (*)

Tabla 20. Función pulmonar. Post-RHB vs seguimiento (6m)

(n=14)	Post Rehabilitación	Seguimiento 6 Meses	Cambio (%)	Diferencia Medias	P value
FVC (L)	2,98 ± 0,67	3,01 ± 0,66	3,5	0,11	,07
FVC (%Pred)	81,3 ± 14,6	81,2 ± 14,2	-	-	,95
FEV1 (L)	2,45 ± 0,52	2,45 ± 0,49	-	-	,22
FEV1 (%Pred)	80 ± 15,5	79,2 ± 14,1	-	-	,83
FEV1/FVC (%)	82,3 ± 5,4	81,7 ± 5,3	-	-	,90
FEV1/FVC (%Pred)	98 ± 6	97,5 ± 6,3	-	-	,99
PEF (L)	5,73 ± 1,33	5,49 ± 1,2	-	-	,87
PED (%Pred)	88,5 ± 16,6	82,8 ± 17,6	-	-	,28
MVV (L/min)	85,8 ± 18,3	85,9 ± 17,4	-	-	,22

Los resultados están expresados en forma de media ± desviación estándar. Abreviaturas: FVC = Capacidad vital forzada; FEV1 = Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF = Flujo espiratorio pico; MVV = Ventilación voluntaria máxima. Las comparaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) están resaltadas con (*)

A continuación se detalla en las Figuras 50-54 la evolución en cifras absolutas, y relativas a las predicciones realizadas para la edad, talla, peso, y género correspondientes, de cada uno de los parámetros espirométricos, de forma individualizada, explicando los resultados globales.

Capacidad Vital Forzada

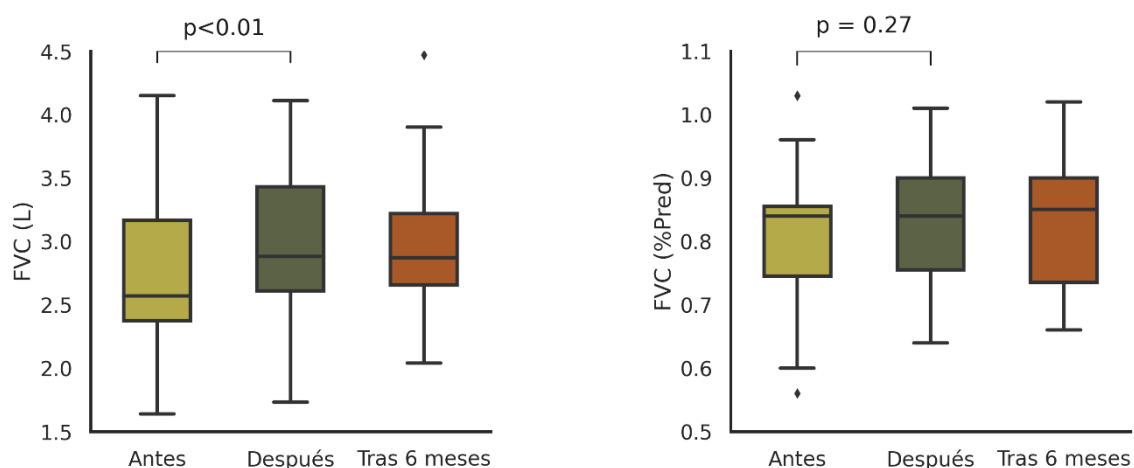


Figura 50. Capacidad vital forzada (FVC) del total de sujetos evidenciada antes, después, y 6 meses tras la rehabilitación, en su valor absoluto (izquierda), y relativo a la predicción realizada (derecha).

El estudio pone de manifiesto un incremento estadísticamente significativo, de aproximadamente un 6%, de los valores absolutos de FVC, que se mantiene estable a lo largo de los 6 meses posteriores al programa. En cambio, cuando este fenómeno se corrige para la edad, peso, talla y género del sujeto mediante las predicciones establecidas por Zapletal et. al⁸⁶, encontramos que las diferencias entre los sujetos previa y posteriormente a la rehabilitación no fueron significativas ($p=0.27$) en terminos relativos a dicha predicción. Este hallazgo está abierto a varias interpretaciones que se comentarán posteriormente en la discusión. En cuanto a la evolución de la FVC en los 6 meses posteriores a la finalización del programa, no se encontró ninguna diferencia destacable con respecto a los valores obtenidos al final del programa.

Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo

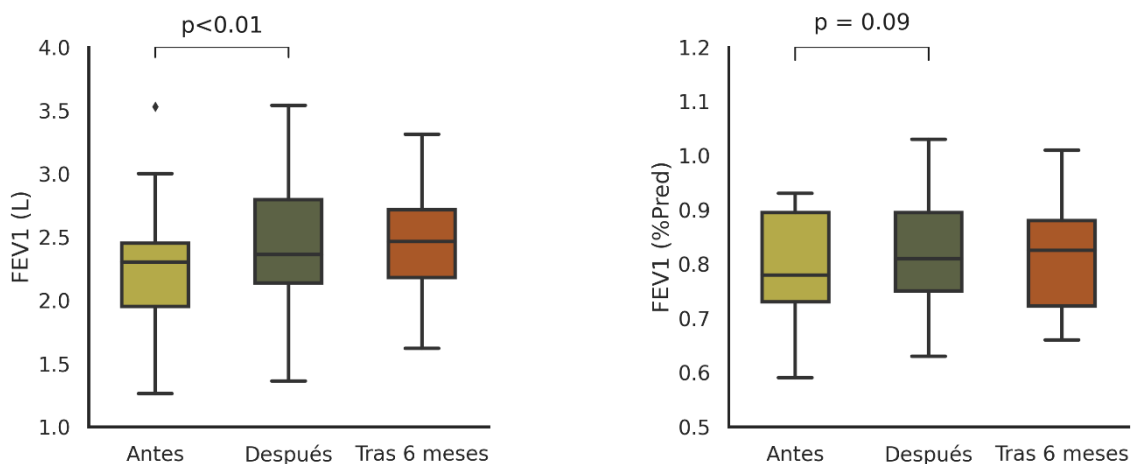


Figura 51. Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) del total de sujetos evidenciada antes, después, y 6 meses tras la rehabilitación, en su valor absoluto (izquierda), y relativo a la predicción realizada (derecha).

El análisis del FEV1 en nuestra serie, mantuvo un comportamiento similar al de la capacidad vital forzada, con una diferencia. Se observaron diferencias estadísticamente significativas, con un incremento medio en torno al 6.5%, y un tamaño del efecto ligero-moderado (0,3), en los valores absolutos de FEV1, diferencias que se difuminaron al corregirlas en base a los valores predichos. No obstante, la corrección en este caso supuso un menor impacto sobre el incremento de FEV1, ofreciendo valores cercanos a la significación estadística, lo cual, en un entorno de un bajo número de participantes, podría estar reflejando una falta de potencia estadística para detectar las diferencias halladas en los

sujetos antes y después de la rehabilitación. No se encontraron diferencias significativas en los 6 meses posteriores al programa con respecto al momento de su finalización.

Podría ser argumentable, por tanto, que el impacto de la rehabilitación sobre la FEV1 parece mayor que sobre la FVC, no habiendo podido en el presente estudio demostrar este efecto.

Relación FEV1/FVC

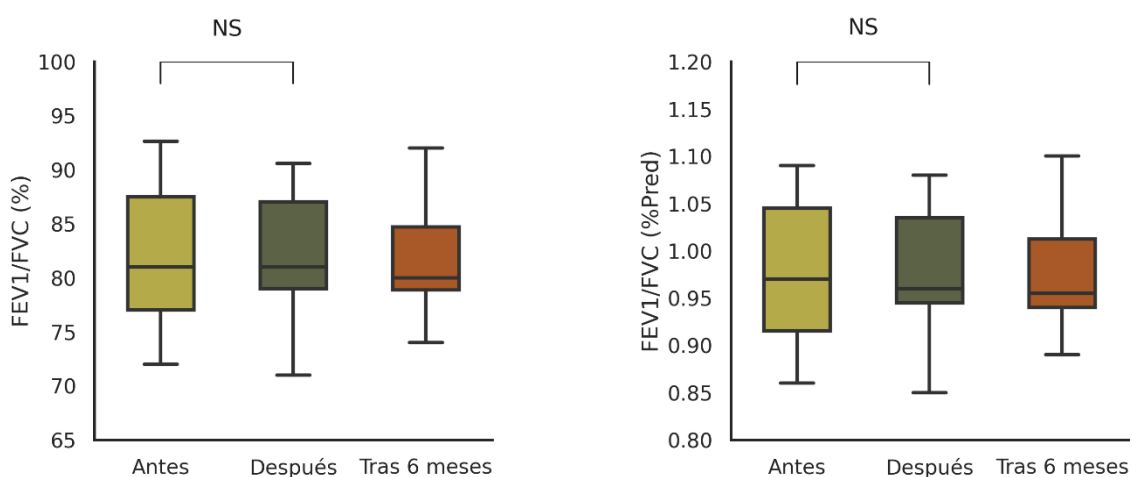


Figura 52. Relación FEV1/FVC del total de sujetos evidenciada antes, después, y 6 meses tras la rehabilitación, en su valor absoluto (izquierda), y relativo a la predicción realizada (derecha).

No se observó en el estudio ninguna diferencia destacable en la progresión de la relación entre FEV1 y FVC, en ninguno de los momentos analizados. El comportamiento de este valor es el esperado, dado que no se espera de la rehabilitación una modificación del paralelismo entre estos parámetros, ni una modificación de la tendencia obstructiva o restrictiva del sujeto, definida por las características individuales del individuo y su patología.

Flujo Espiratorio Pico

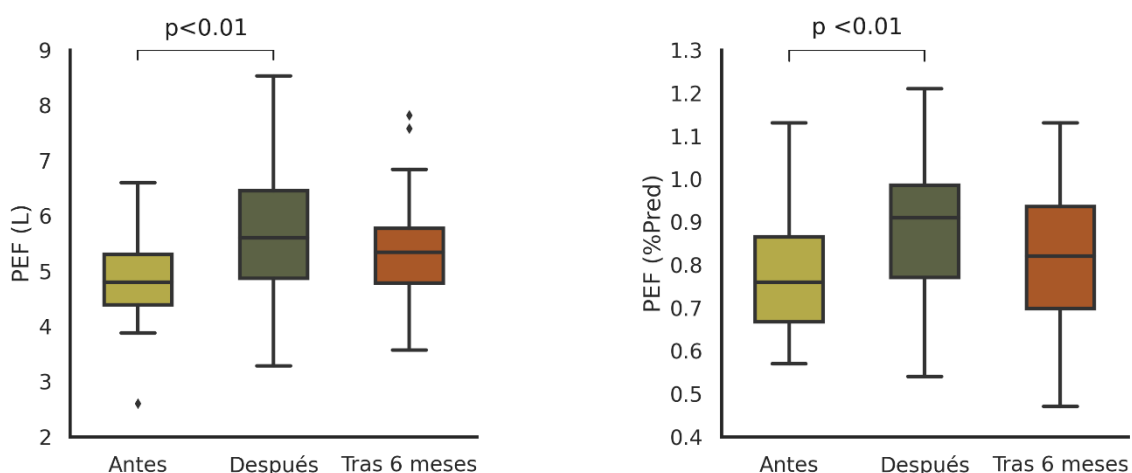


Figura 53. FEP del total de sujetos evidenciada antes, después, y 6 meses tras la rehabilitación, en su valor absoluto (izquierda), y relativo a la predicción realizada (derecha).

La respuesta del Flujo Espiratorio Pico a la rehabilitación cardiopulmonar fue la más acusada de todas las encontradas en el análisis de función pulmonar por espirometría, encontrándose un incremento del 16% de la misma, con significación estadística clara tanto en su valor absoluto como en su valor relativo a las predicciones, y observando una magnitud del efecto de tamaño grande ($\sim 0,9$).

Durante los 6 meses posteriores a la rehabilitación no se identificó ninguna variación significativa del PEF, sugiriendo que los hallazgos descritos previamente no están en relación con el crecimiento del sujeto.

Ventilación Voluntaria Máxima

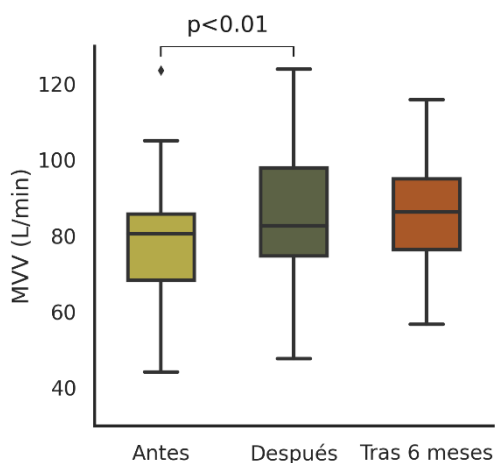


Figura 54. Ventilación voluntaria máxima total de sujetos evidenciada antes, después, y 6 meses tras la rehabilitación.

El incremento en valores absolutos del FEV1 produjo en la muestra un aumento estadísticamente significativo de la MVV aproximadamente equivalente a este. La relación lineal entre estos parámetros (siendo uno el producto del otro) explica este comportamiento. No se observó una mejoría estadísticamente significativa en los 6 meses posteriores a la rehabilitación.

4.1.7 Capacidad aeróbica – Ergometría

Todos los participantes realizaron una PECP previamente a la rehabilitación, en el momento de su finalización, y seis meses tras su finalización. Todas las pruebas se realizaron sin incidencias salvo una en la que la paciente sintió molestias relacionadas con el ajuste de la mascarilla que le impidieron finalizar, repitiéndose 72 horas, más tarde con éxito.

Las tablas que se exponen a continuación muestran el resumen de los resultados obtenidos en la parte ergométrica de la PECP, comparando los valores obtenidos en la población previamente a la rehabilitación en los obtenidos tras finalizarla (Tabla 21), y por otro lado comparando los valores obtenidos en el momento con los obtenidos 6 meses tras la rehabilitación (Tabla 22), con el objetivo de analizar la evolución de dichos parámetros, y la influencia del crecimiento natural del sujeto sin interferencias producidas por la realización de rehabilitación.

Tabla 21. Ergometría. Basal vs Post-RHB.

(n=15)	Basal	Post-Rehabilitación	Cambio (%)	Diferencia Medias	P value
Carga Máxima (W)	106,8 ± 41,7	118,7 ± 45	10	11,9	< ,01*
Carga Máxima (%Pred)	61,8 ± 21,3	63,9 ± 20,7	3,35	2	,28
FC Máxima (lpm)	167 ± 22	170 ± 17	-	-	,60
FC Máxima (%Pred)	81,4 ± 10,7	82,7 ± 8,2	-	-	,51
TAs máxima (mmHg)	153 ± 21	151 ± 17	-	-	,66
Tad máxima (mmHg)	84 ± 7	77 ± 8	9,7	7,4	< ,01*
TAs basal (mmHg)	115 ± 11	108 ± 10	6	6,5	,03*
Tad basal (mmHg)	75 ± 8	72 ± 5,4	4,9	3,5	,06
DP máximo (x1000).	25,8 ± 5,1	25,7 ± 3,6	-	-	,93
Reserva cardiaca (lpm)	76 ± 23	85 ± 22	10,1	8,5	< ,01*

Los resultados están expresados en forma de media ± desviación estándar. Abreviaturas: W = Wattios; lpm = latidos por minuto; FC = Frecuencia cardiaca; TAs = Tensión arterial sistólica; TAd = Tensión arterial diastólica; DP = Doble producto. Las comparaciones estadísticamente significativas (p<0.05) están resaltadas con (*)

Tabla 22. Ergometría. Post-RHB vs seguimiento (6m)

(n=14)	Post Rehabilitación	Seguimiento 6 Meses	Cambio (%)	Diferencia Medias	P value
Carga Máxima (W)	118,7 ± 45	113,6 ± 42,8	-	-	,75
Carga Máxima (%Pred)	63,9 ± 20,7	60,8 ± 21,5	-	-	,55
FC Máxima (lpm)	170 ± 17	166 ± 19	-	-	,32
FC Máxima (%Pred)	82,7 ± 8,2	80 ± 10,4	-	-	,37
TAs máxima (mmHg)	151 ± 17	145 ± 20	-	-	,18
TAd máxima (mmHg)	77 ± 8	79 ± 7	-	-	,19
TAs basal (mmHg)	108 ± 10	106 ± 8	-	-	,31
TAd basal (mmHg)	72 ± 5,4	73 ± 6	-	-	,38
Doble producto máx.	25,7 ± 3,6	24,2 ± 4,8			,15
Reserva cardiaca (lpm)	85 ± 22	77 ± 26	-4,6	-3,7	,08

Los resultados están expresados en forma de media ± desviación estándar. Abreviaturas: W = Wattios; lpm = latidos por minuto; FC = Frecuencia cardiaca; TAs = Tensión arterial sistólica; TAd = Tensión arterial diastólica; DP = Doble producto.

A continuación se detalla en las Figuras 55-59 la evolución en cifras absolutas, y relativas a las predicciones cuando procede, de cada uno de los parámetros ergométricos, de forma individualizada, explicando los resultados globales.

Carga Máxima

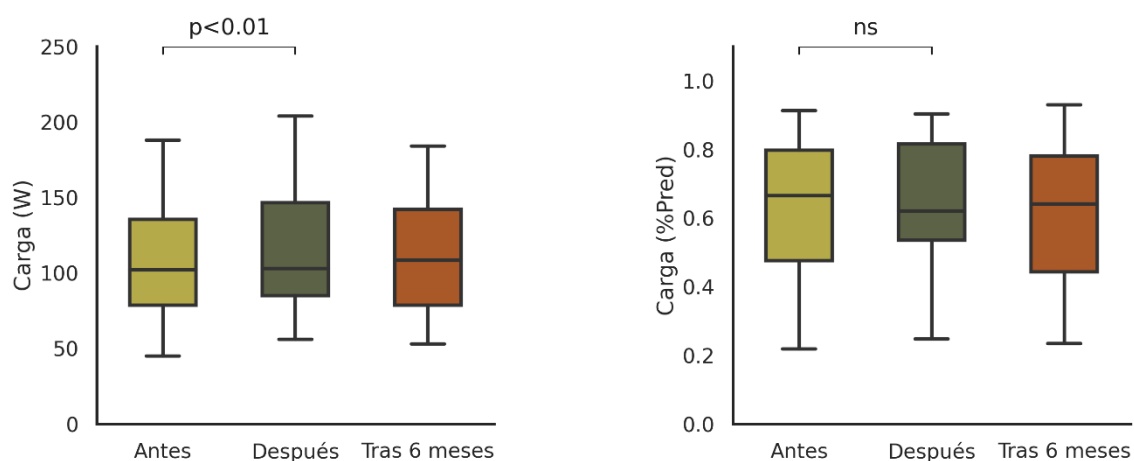


Figura 55. Carga máxima (W) alcanzada por los participantes antes, después, y 6 meses tras la rehabilitación, en su valor absoluto (izquierda), y relativo a la predicción realizada (derecha).

En lo referente a los valores absolutos de carga máxima se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos antes y después de la rehabilitación, sin encontrarse diferencias destacables entre el momento de la

finalización del programa y la nueva evaluación 6 meses tras el cese de la actividad programada. Esta observación varía si se efectúa una comparación de la carga como porcentaje de la carga predicha por talla (ver sección 3.5.2), observándose que con la muestra actual, y una vez tenida en cuenta la evolución de la predicción del participante con el crecimiento, no existieron diferencias significativas entre los porcentajes de carga predicha por talla entre los participantes antes, después, y 6 meses tras la rehabilitación.

Frecuencia Cardíaca Máxima

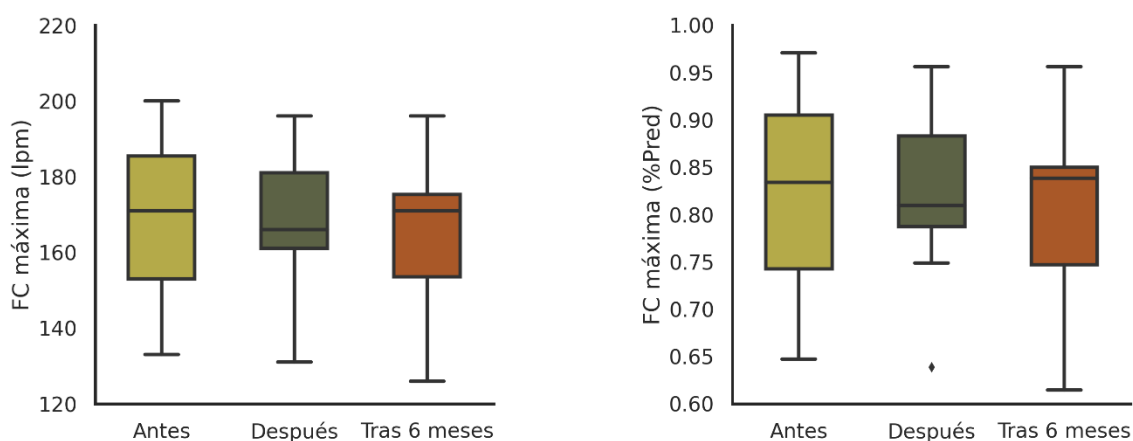


Figura 56. Frecuencia cardíaca máxima (lpm) alcanzada por los participantes antes, después, y 6 meses tras la rehabilitación, en su valor absoluto (izquierda), y relativo a la predicción realizada (derecha).

La frecuencia cardíaca máxima alcanzada, así como el porcentaje alcanzado de la frecuencia objetivo, no sufrieron variación estadísticamente objetivable entre los momentos del tiempo estudiados. Cabe destacar que la presencia de 3 pacientes sometidos a un trasplante cardíaco, con la consecuente denervación del corazón durante el proceso, podría estar artefactando la muestra, ya de por sí sensible por su bajo número de participantes a cualquier artefactado de los resultados.

Tensión Arterial Máxima

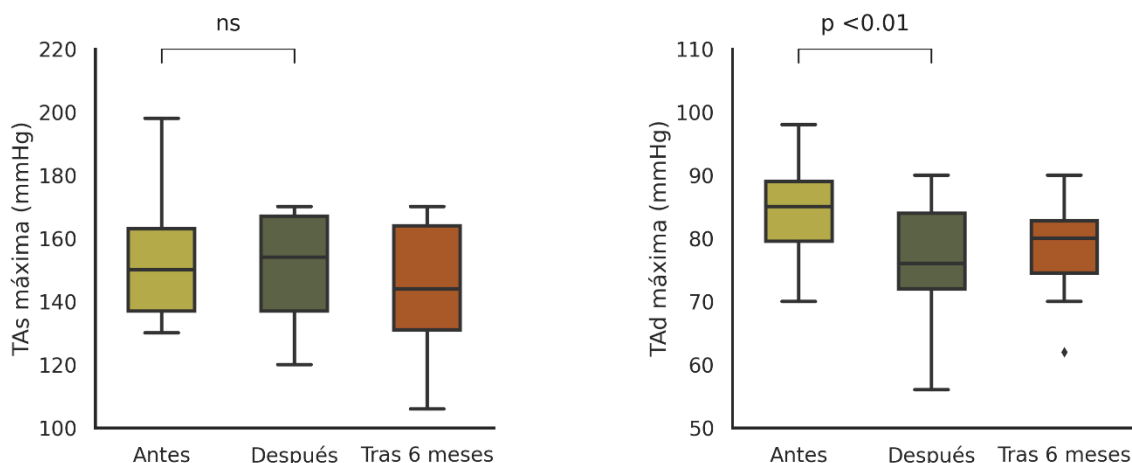


Figura 57. Tensión arterial máxima (mmHg) alcanzada por los participantes antes, después, y 6 meses tras la rehabilitación, en su componente sistólico (izquierda), y diastólico (derecha).

La tensión arterial sistólica máxima no experimentó variaciones destacables ni estadísticamente significativas tras la rehabilitación ni en el control posterior. No así la tensión arterial diastólica, relacionada con la respuesta neurohumoral y las resistencias periféricas, en la que sí se observó un descenso del máximo alcanzado durante el ejercicio, manteniéndose 6 meses después.

Tensión Arterial Basal

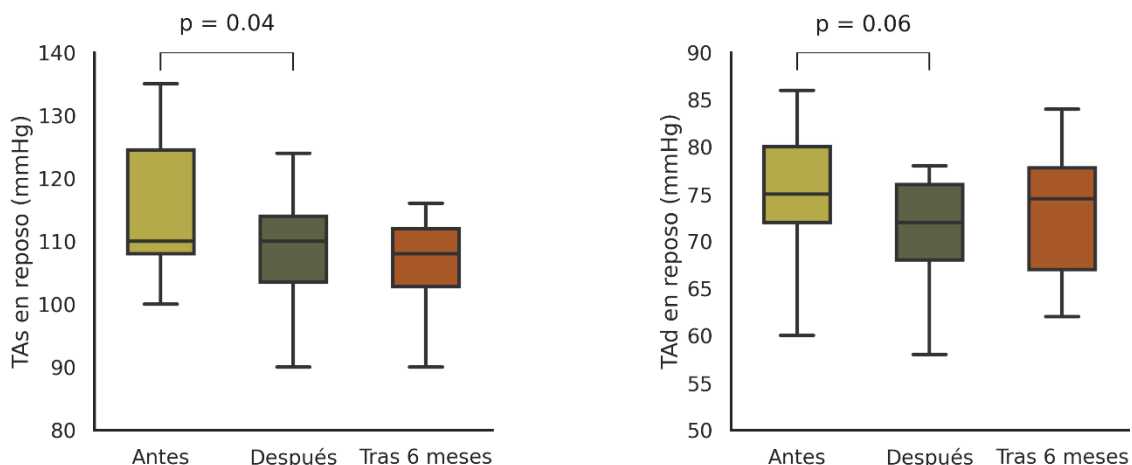


Figura 58. Tensión arterial basal (mmHg) alcanzada por los participantes antes, después, y 6 meses tras la rehabilitación, en su componente sistólico (izquierda), y diastólico (derecha).

Se observó un descenso significativo de la tensión arterial sistólica en reposo previamente al inicio de la prueba de esfuerzo tras la realización del programa de rehabilitación. Este hallazgo podría estar en relación con el aumento de la confianza y la experiencia previa con la prueba, ocasionando una menor

respuesta de ansiedad ante la expectativa de su realización. En lo referente a la tensión arterial diastólica los hallazgos fueron similares, sin llegar a alcanzar la significación estadística, probablemente por problema de muestra.

Doble producto y Reserva de Frecuencia Cardíaca

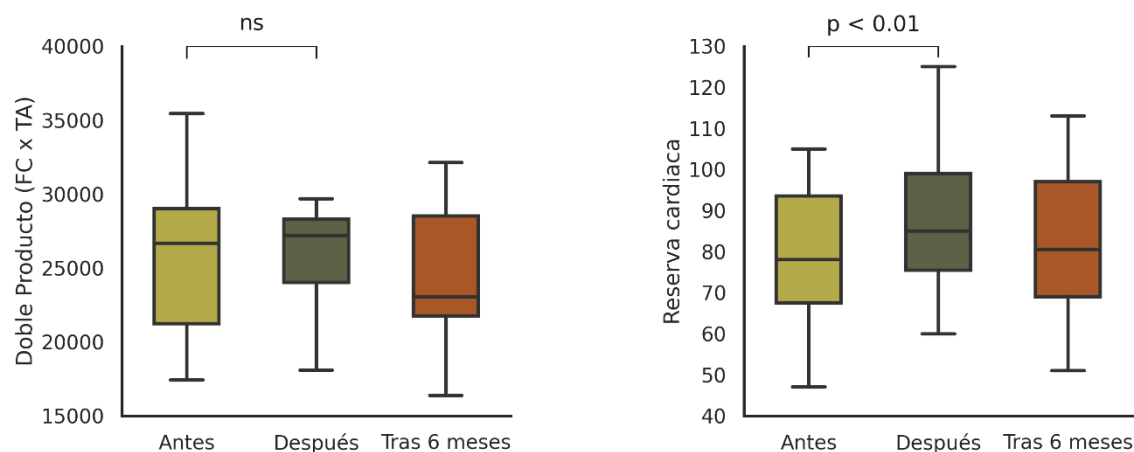


Figura 59. Doble producto (lpm x mmHg, izquierda) y reserva de frecuencia cardíaca (lpm, derecha) alcanzada por los participantes antes, después, y 6 meses tras la rehabilitación.

No se observaron diferencias significativas en ninguno de los puntos de medición en lo referente al doble producto. Sí, no obstante, se evidenció tras la rehabilitación un incremento llamativo de la reserva cardíaca, que presentó 6 meses tras la finalización del programa un descenso llamativo, aunque no alcanzó la significación estadística.

4.1.7 Capacidad aeróbica – Ergoespirometría

Todos los participantes realizaron una PECP previamente a la rehabilitación (ver apartado 4.1.6).

Las tablas que se exponen a continuación muestran el resumen de los resultados obtenidos en la parte ergoespirométrica de la PECP, comparando los valores obtenidos en la población previamente a la rehabilitación en los obtenidos tras finalizarla (Tabla 22), y por otro lado comparando los valores obtenidos en el momento con los obtenidos 6 meses tras la rehabilitación (Tabla 23).

Tabla 22. Ergoespirometría. Basal vs Post-RHB.

(n=15)	Basal	Post-Rehabilitación	Cambio (%)	Diferencia Medias	P value
VO ₂ pico (mL/min)	1503 ± 523	1664 ± 541	9,7	161	< ,01*
VO ₂ pico (%Pred)	67,4 ± 18,1	71,7 ± 18	5,9	4	,07
VO ₂ pico (mL/Kg/min)	28 ± 5,6	30,3 ± 5,8	7,5	2,3	,04*
VO ₂ basal (mL/Kg/min)	5,5 ± 1	6,9 ± 1,2	20,4	1,4	< ,01*
Pulso O ₂ (mL/lat)	9,3 ± 3,5	9,9 ± 2,8	-	-	,12
Pulso O ₂ (%Pred)	78,6 ± 18,4	81,1 ± 15,7	-	-	,35
VT1 (mL/Kg/min)	15,2 ± 2,7	16,6 ± 2,8	6	6,5	,08
VT1 (%VO ₂ pico pred)	36,6 ± 11,9	38,8 ± 9,7	-	-	,33
RER máximo	1,09 ± 0,1	1,13 ± 0,09	-	-	,23
RER recuperación	0,79 ± 0,06	1,37 ± 0,16	-	-	,56
METS máximos	8 ± 1,6	8,7 ± 1,7	7,5	0,65	,03*
VE/VCO ₂ (pendiente)	31,4 ± 6,3	31,6 ± 6,7	-	-	,78
VE/VO ₂ máximo	35 ± 5,7	34,7 ± 6,9	-	-	,71
VE/VCO ₂ en VT1	30,6 ± 5,3	30,5 ± 4,7	-	-	,93
VE máximo (L/min)	58,6 ± 19,1	65,5 ± 22,5	10,5	6,9	,01*
Reserva respiratoria (%)	27 ± 16	24 ± 18	-	-	,31
PetCO ₂ basal (mmHg)	32,1 ± 3,2	32,9 ± 3,1	-	-	,13
PetCO ₂ VT1 (mmHg)	34,4 ± 4,9	35,9 ± 5,1	10,1	8,5	,06

Los resultados están expresados en forma de media ± desviación estándar. Abreviaturas: VO₂ = Consumo de oxígeno; VT1 = Primer umbral, o umbral anaeróbico; RER = Cociente respiratorio; METS = Equivalentes metabólicos; VE = Volumen minuto; VCO₂ = Eliminación CO₂; .VE/VCO₂ = Equivalentes ventilatorios de CO₂; VE/VO₂ = Equivalentes ventilatorios de oxígeno; PetCO₂ = Presión al final de la espiración de CO₂; PetO₂ = Presión al final de la espiración de O₂. Las comparaciones estadísticamente significativas (p<0.05) están resaltadas con (*)

Tabla 23. Ergoespirometría. Post-RHB vs seguimiento (6m)

(n=14)	Post Rehabilitación	Seguimiento 6 Meses	Cambio (%)	Diferencia Medias	P value
VO ₂ pico (mL/min)	1664 ± 541	1592 ± 507	-	-	,99
VO ₂ pico (%Pred)	71,7 ± 18	70,1 ± 20,2	-	-	,55
VO ₂ pico (mL/Kg/min)	30,3 ± 5,8	29,5 ± 6,3	-	-	,59
VO ₂ basal (mL/Kg/min)	6,9 ± 1,2	5,9 ± 0,9	-16,8	-1	,02*
Pulso O ₂ (mL/lat)	9,9 ± 2,8	9,7 ± 2,7	-	-	,28
Pulso O ₂ (%Pred)	81,1 ± 15,7	80,8 ± 17,2	-	-	,99
VT1 (mL/Kg/min)	16,6 ± 2,8	16 ± 3,3	-	-	,20
VT1 (%VO ₂ pico pred)	38,8 ± 9,7	38 ± 11	-	-	,12
RER máximo	1,13 ± 0,09	1,11 ± 0,09	-	-	,52
RER recuperación	1,37 ± 0,16	1,36 ± 0,16	-	-	,99
METS máximos	8,7 ± 1,7	8,4 ± 1,8	-	-	,48
VE/VCO ₂ slope	31,6 ± 6,7	31,6 ± 7,2	-	-	,70
VE/VO ₂ máximo	34,7 ± 6,9	36 ± 5,2	-	-	,30
VE/VCO ₂ en VT1	30,5 ± 4,7	31,2 ± 5	-	-	,37
VE máximo (L/min)	65,5 ± 22,5	63,4 ± 17,2	-	-	,67
Reserva respiratoria (%)	24 ± 18	26,1 ± 14	-	-	,63
PetCO ₂ basal (mmHg)	32,9 ± 3,1	31,9 ± 2,8	-2,7	-0,87	,05
PetCO ₂ VT1 (mmHg)	35,9 ± 5,1	34,5 ± 4,5	-3,5	-1,2	,04*

Los resultados están expresados en forma de media ± desviación estándar. Abreviaturas: VO₂ = Consumo de oxígeno; VT1 = Primer umbral, o umbral anaeróbico; RER = Cociente respiratorio; METS = Equivalentes metabólicos; VE = Volumen minuto; VCO₂ = Eliminación CO₂; VE/VCO₂ = Equivalentes ventilatorios de CO₂; VE/VO₂ = Equivalentes ventilatorios de oxígeno; PetCO₂ = Presión al final de la espiración de CO₂; PetO₂ = Presión al final de la espiración de O₂. Las comparaciones estadísticamente significativas (p<0.05) están resaltadas con (*)

A continuación se detalla en las Figuras 60-68 la evolución en cifras absolutas, y relativas a las predicciones cuando procede, de cada uno de los parámetros ergoespirométricos, de forma individualizada, explicando los resultados globales.

Consumo de oxígeno y METS

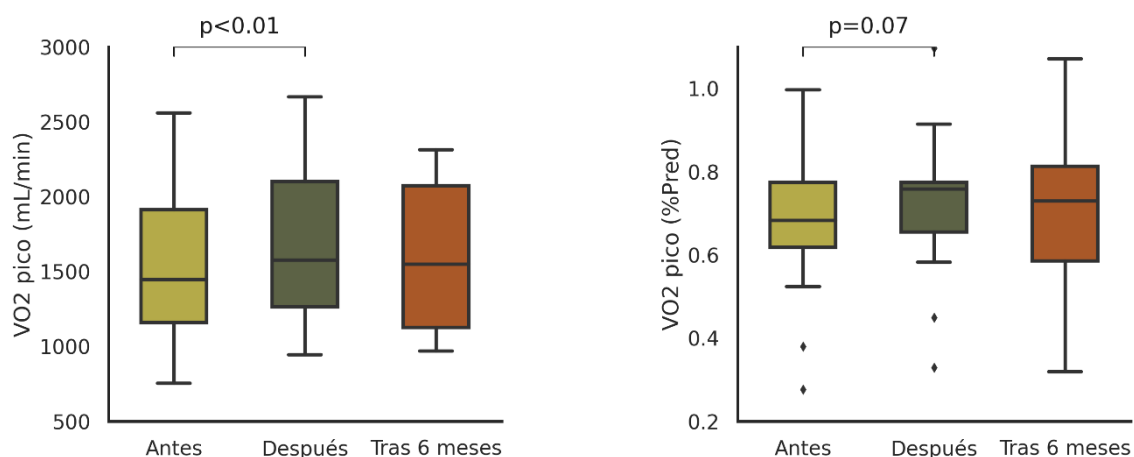


Figura 60. Consumo de Oxígeno (L/min) máximo observado en los participantes antes, después, y 6 meses tras la rehabilitación, en valor absoluto (izquierda), y relativo a su predicción (derecha).

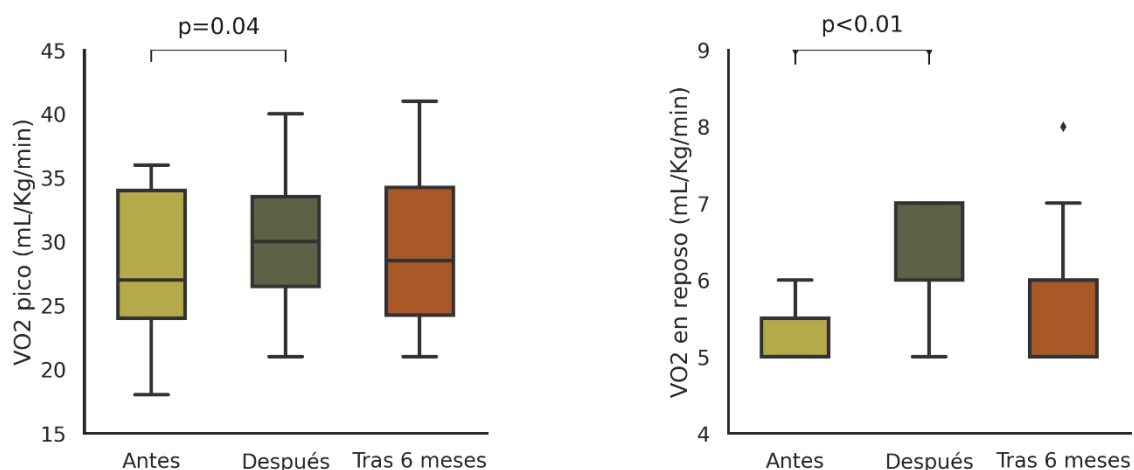


Figura 61. Consumo de oxígeno indexado por peso (mL/Kg/min) máximo (izquierda) y consumo de oxígeno por Kg en reposo (derecha) observado en los participantes antes, después, y 6 meses tras la rehabilitación.

El consumo de oxígeno alcanzado en ejercicio máximo experimentó diferencias significativas tras la realización del programa de rehabilitación en su valor absoluto, así como en su valor indexado por peso. Tales diferencias se sugieren pero no llegan a alcanzar la significación estadística cuando se comparan los valores en forma de porcentajes del consumo pico predicho. La presencia de *outliers* y un rango amplio en la muestra hace muy probable que el hecho de no alcanzar significación pese a la aparente diferencia de medias sea el fruto de una muestra insuficiente para demostrar esta relación. En lo referente al consumo en reposo, un análisis pormenorizado de los resultados mostró que el proceso automático de selección de la cifra de consumo basal no resultó fiable,

por lo que pese a que se observaron diferencias significativas en los grupos, estas no deben ser tenidas en cuenta.

Pulso de Oxígeno

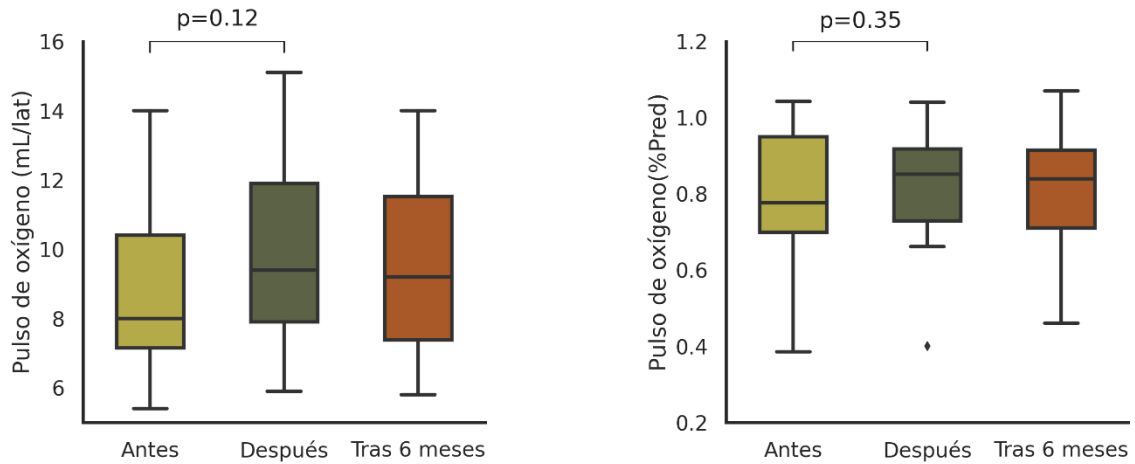


Figura 62. Pulso de oxígeno (mL/lat) máximo (izquierda) y pulso de oxígeno máximo en % del predicho (derecha) observado en los participantes antes, después, y 6 meses tras la rehabilitación.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el pulso de oxígeno máximo alcanzado en el ejercicio tras la rehabilitación, tanto en su valor absoluto como en el porcentaje del pulso máximo predicho según lo descrito en el apartado 3.5.2.

Umbral Anaeróbico / Ventilatorio

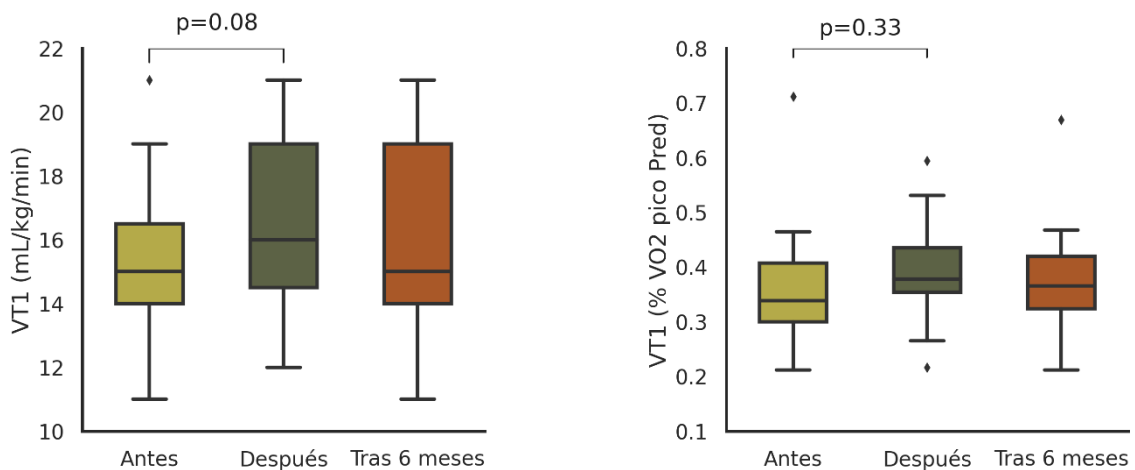


Figura 63. Consumo de oxígeno en VT1 (izquierda) y en forma de porcentaje del consumo pico predicho (derecha) observado en los participantes antes, después, y 6 meses tras la rehabilitación.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de oxígeno en primer umbral alcanzado en el ejercicio tras la rehabilitación, tanto

en su valor absoluto como en el porcentaje del consumo máximo predicho según lo descrito en el apartado 3.5.2.

Cociente de Intercambio Respiratorio (RER)

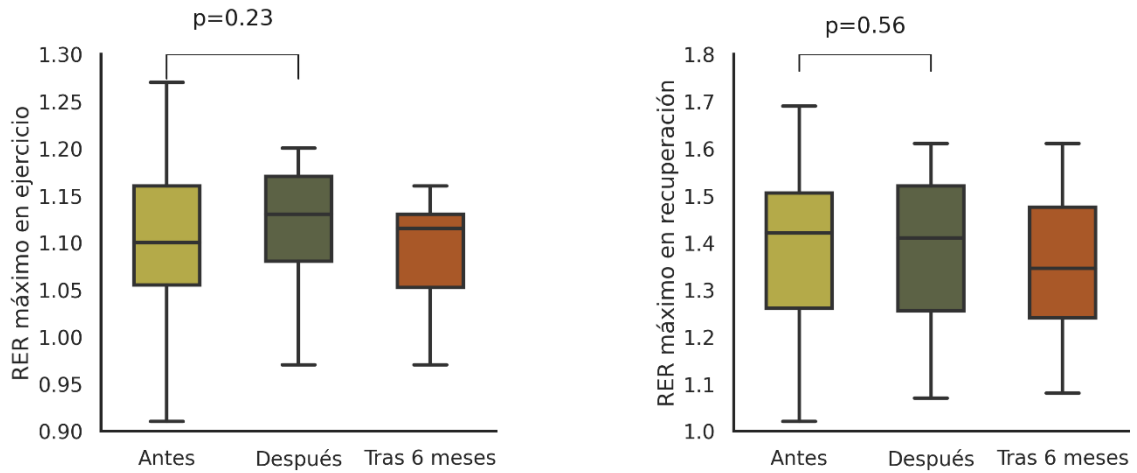


Figura 64. RER máximo en ejercicio (izquierda) y RER máximo en recuperación (derecha) observado en los participantes antes, después, y 6 meses tras la rehabilitación.

El cociente respiratorio de los sujetos antes y después de la rehabilitación no mostró diferencias estadísticamente significativas.

Equivalentes de O₂ y CO₂

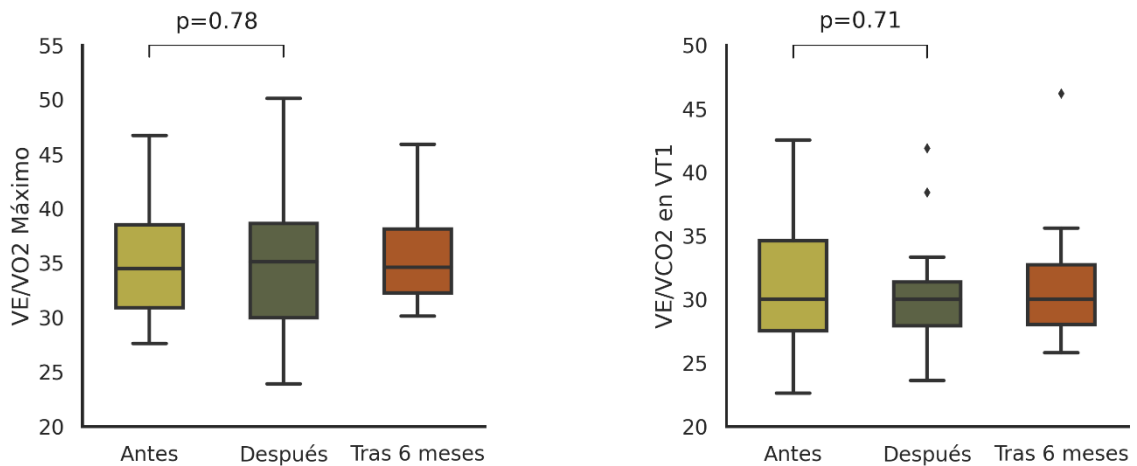


Figura 65. Equivalentes de oxígeno máximos en ejercicio (izquierda) y equivalentes de carbónico máximos en ejercicio (derecha) observado en los participantes antes, después, y 6 meses tras la rehabilitación.

No se observaron cambios significativos durante el estudio en los equivalentes de oxígeno y CO₂.

Pendiente de los equivalentes de CO₂

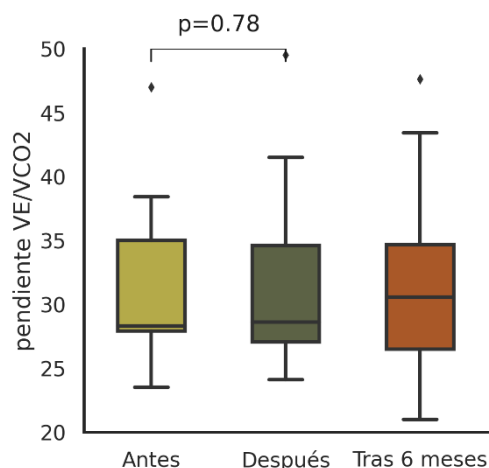


Figura 66. Pendiente de eficiencia ventilatoria (VE/VCO₂) observada en los participantes antes, después, y 6 meses tras la rehabilitación.

No se observaron en el estudio modificaciones significativas de la pendiente de eficiencia ventilatoria (VE/VCO₂ slope) de los participantes tras la participación en el programa de rehabilitación cardiopulmonar.

Equivalentes ventilatorios y reserva respiratoria

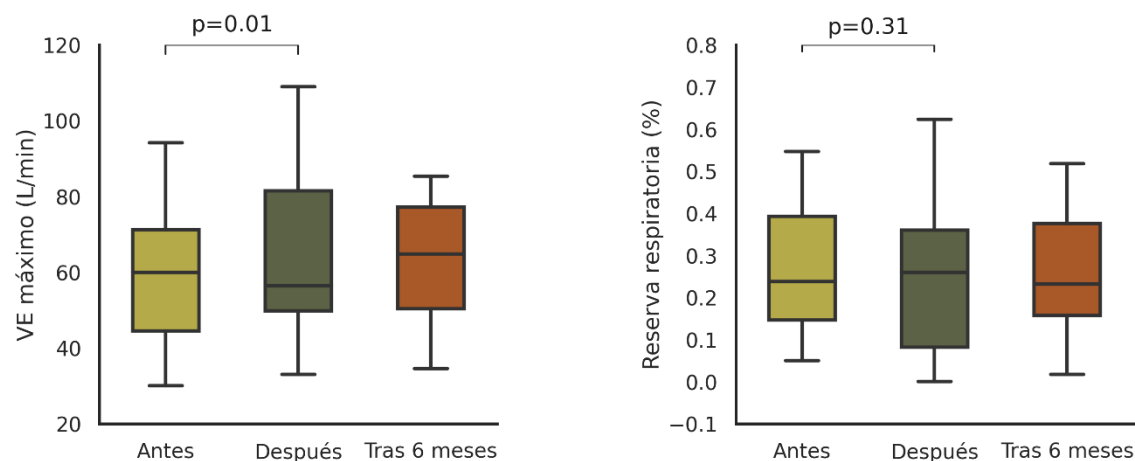


Figura 67. Ventilación minuto máxima en ejercicio (izquierda) y reserva respiratoria (derecha) observada en los participantes antes, después, y 6 meses tras la rehabilitación.

Se evidenció un incremento estadísticamente significativo de los equivalentes ventilatorios (ventilación minuto) tras la realización del programa de rehabilitación cardiopulmonar. La reserva respiratoria no sufrió modificaciones significativas a pesar de ellos, lo que probablemente se relaciona con un aumento de la ventilación voluntaria máxima. (Ver Discusión apartado 5.2.4).

Presiones End-Tidal de CO₂

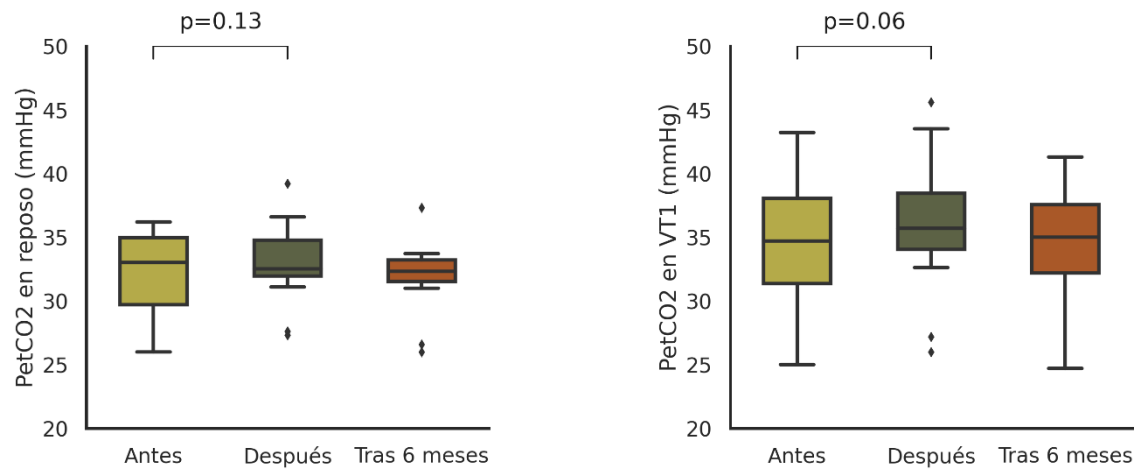


Figura 68. Ventilación minuto máxima en ejercicio (izquierda) y reserva respiratoria (derecha) observada en los participantes antes, después, y 6 meses tras la rehabilitación.

4.1.8 Capacidad funcional (6MWT)

Todos los sujetos completaron el 6MWT antes, después, y 6 meses tras la rehabilitación. Inmediatamente tras la rehabilitación, se observó un incremento de 48 metros en la distancia recorrida en el 6MWT, correspondiente a un incremento del 7,2% en el porcentaje de la estimación realizada para el sexo y la edad. En cuanto a las escalas de fatiga, no se encontraron diferencias significativas en la percepción de la disnea media en los sujetos, pero sí existió una diferencia de 1,7 sobre 10 puntos de mejoría en la escala de fatiga muscular. La Tabla 24 muestra la comparación entre el registro basal y tras la rehabilitación de los valores obtenidos en el 6MWT.

Tabla 24. Test 6 Minutos Marcha. Basal vs Post-RHB.

(n=15)	Basal	Post- Rehabilitación	Cambio (%)	Diferencia Medias	P value
Distancia (m)	642 ± 128	690 ± 115	7	48	< ,001*
Distancia (%Predicted)	92,5 ± 0,2	99,2 ± 0,1	7,2	6,5	< ,001*
Dispnea (1-10)	3,9 ± 3,3	2,8 ± 1,9	28	1,1	,07
Fatiga muscular (1-10)	4,9 ± 3,1	3,2 ± 1,9	35	1,7	,017*

Considerations: All Dyspnea and Muscle Fatigues scores at rest were 0. Las comparaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) están resaltadas con (*)

Tras repetir la prueba una vez transcurridos 6 meses tras el programa no se observaron cambios significativos en la distancia recorrida en valores absolutos ni en porcentaje del predicho. Interesantemente, sí se advirtió tras 6 meses un empeoramiento estadísticamente significativo en las escalas de fatiga, tanto la de disnea como la de fatiga muscular. La Tabla 25 recoge los resultados mencionados comparando los valores del 6MWT tras la rehabilitación con el seguimiento a los 6 meses.

Tabla 25. Test 6 Minutos Marcha. Post-RHB vs Seguimiento 6m

(n=15)	Basal	Post- Rehabilitación n	Cambio (%)	Diferencia Medias	P value
Distancia (m)	690 ± 115	688 ± 98	-0,9	-2	,60
Distancia (%Predicted)	99,2 ± 0,1	99,1 ± 0,1	-1	-0,1	,61
Dispnea (1-10)	2,8 ± 1,9	4,4 ± 2,1	16	1,6	,03*
Fatiga muscular (1-10)	3,2 ± 1,9	6,3 ± 2,3	20	3,1	< ,01*

Considerations: All Dyspnea and Muscle Fatigues scores at rest were 0. Las comparaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) están resaltadas con (*)

En la Figura 69 se representa la evolución de los parámetros recogidos durante la realización del 6MWT al inicio del programa y al término del mismo, incluyendo la distancia recorrida y las puntuaciones en los tests de fatiga muscular y disnea.

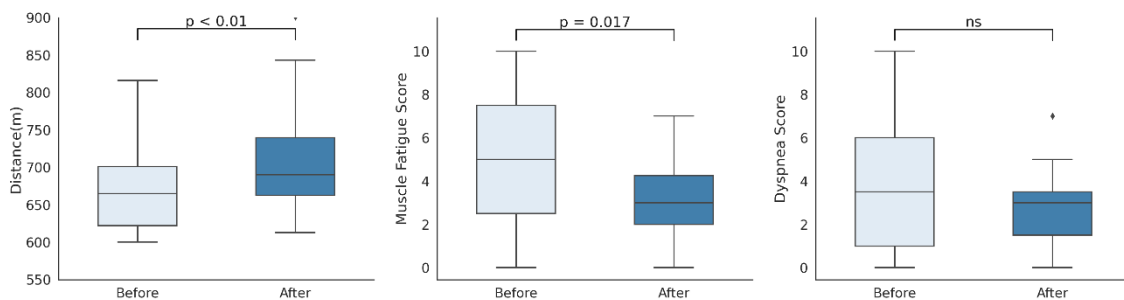


Figura 69. Representación de la distancia recorrida en metros, la puntuación en la escala de fatiga muscular (0-10), y la puntuación en la escala de disnea (0-10), previa (azul claro) y posteriormente (azul oscuro) a la realización del programa de rehabilitación. Recuperado de Ferrer-Sargues et al. "Cardiopulmonary Rehabilitation Improves Respiratory Muscle Function and Functional Capacity in Children with Congenital Heart Disease. A Prospective Cohort Study." *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(12).

4.1.9 Función de la musculatura respiratoria

La evaluación respiratoria fue completada antes, después, y 6 meses tras el programa por la totalidad de los participantes.

Tras la participación en el programa se observó un incremento estadísticamente significativo de la presión inspiratoria máxima (PIM) en un 22% en su valor absoluto, pero también en su valor relativo, calculado como porcentaje del PIM estimado de acuerdo a las ecuaciones predictivas para el sexo, edad, y talla correspondientes¹¹⁶, donde experimentaron una mejoría del 19%. En lo referente a las presiones espiratorias (PEM), se observó una tendencia al aumento de dichas presiones, no llegando a alcanzar la significación estadística. Los valores absolutos y en porcentaje de la predicción de PIM y PEM están representados en la Tabla 26.

Tabla 26. Función musculatura respiratoria. Basal vs Post-RHB.

(n=15)	Basal	Post-Rehabilitación	Cambio (%)	Diferencia Medias	P value
PIM (cmH ₂ O)	94,3 ± 30,1	116,1 ± 24,6	23,1	21,8	< ,001
PIM (%Predicho)	81,4 ± 0,2	100,1 ± 0,3	23	18,7	< ,001
PEM (cmH ₂ O)	119,3 ± 32,3	130,3 ± 31,4	9,2	11	,12
PEM (%Predicho)	87,3 ± 0,2	95,9 ± 0,2	9,8	8,6	,11

Abreviaturas: PIM = Presión inspiratoria estática máxima. PEM = Presión espiratoria estática máxima

En el seguimiento posterior realizado a los 6 meses tras la finalización del programa no se observó ningún cambio estadísticamente significativo en la PIM ni en la PEM, tanto en sus valores absolutos como en los valores relativos. La comparación entre las variables de función de la musculatura respiratoria tras terminar el programa y en el seguimiento a los 6 meses se encuentra recogida en la Tabla 27.

Tabla 27. Función musculatura respiratoria. Post-RHB vs seguimiento (6m)

(n=15)	Post Rehabilitación	Seguimiento 6 Meses	Cambio (%)	Diferencia Medias	p value
PIM (cmH2O)	116,1 ± 24,6	116,6 ± 28,7	0,4	0,5	,86
PIM (%Predicho)	100,1 ± 0,3	101,2 ± 0,3	1,1	1,1	,88
PEM (cmH2O)	130,3 ± 31,4	137,7 ± 33,7	5,7	7,4	,12
PEM (%Predicho)	95,9 ± 0,2	100,8 ± 0,2	5,1	4,9	,16

Abreviaturas: PIM = Presión inspiratoria estática máxima. PEM = Presión espiratoria estática máxima

En la Figura 70 se representa la evolución de las variables respiratorias al inicio del programa (T1), al término del mismo (T2), y en el seguimiento 6 meses tras su finalización (T3).

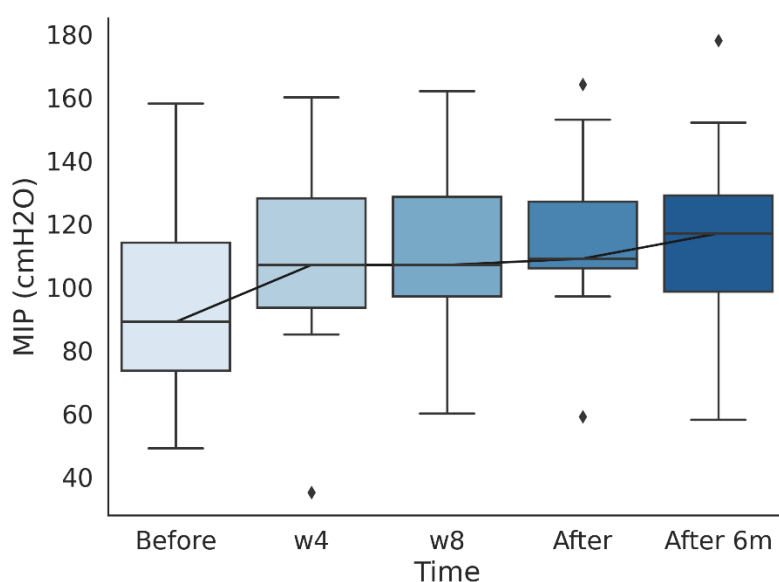


Figura 70. Presión inspiratoria máxima (PIM) medida antes del entrenamiento, tras el primer (w4) y segundo (w8) mes de entrenamiento, al final del programa, y en el seguimiento a los 6 meses tras finalizar el programa. Recuperado de Ferrer-Sargues et al. "Cardiopulmonary Rehabilitation Improves Respiratory Muscle Function and Functional Capacity in Children with Congenital Heart Disease. A Prospective Cohort Study." *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(12).

4.1.10 Fuerza muscular periférica

La evaluación de fuerza muscular periférica se realizó antes, después, y 6 meses tras el programa por la totalidad de los participantes, sin incidencias.

Tras la participación en el programa se observó un incremento estadísticamente significativo de todas las variables estudiadas:

1. Incremento en la fuerza de presión manual cercano al 20% para ambas extremidades.
2. Aumento de la fuerza del bíceps braquial de un 18% y 13% para las extremidades superiores dominante y no dominante, respectivamente.
3. Mejora de la fuerza cuadriceps de un 27% y 21% para las piernas dominante y no dominante, respectivamente.
4. Incremento de un 50% y 80% en el número de repeticiones realizadas en el single-heel rise test en las piernas dominante y no dominante, respectivamente.

La Tabla 28 muestra la comparación entre el registro basal y tras la rehabilitación de los valores obtenidos en las pruebas de fuerza muscular periférica.

Tabla 28. Fuerza muscular periférica. Basal vs Post-RHB.

(n=15)	Basal	Post- Rehabilitación	Cambio (%)	Diferencia Medias	P value
Hand grip D (Kg)	24 ± 8,6	28,1 ± 9,2	17	4,1	< ,001*
Hand grip I (Kg)	21,9 ± 7,9	26,6 ± 9,2	21,4	4,7	< ,001*
Bíceps braquial D (kg)	118,1 ± 26,3	139,5 ± 37,8	18,1	21,4	< ,001*
Bíceps braquial I (kg)	116,7 ± 27,2	132,4 ± 26,4	13,4	15,7	< ,001*
Cuádriceps fem D (kg)	160,5 ± 40,8	204 ± 48,7	27,4	44	< ,001*
Cuádriceps fem I (kg)	152,8 ± 48,3	184,9 ± 44,1	21	32,1	< ,001*
Single-heel rise D (rep)	10,4 ± 7,5	16 ± 8,3	53,8	5,6	,018*
Single-heel rise I (rep)	9,2 ± 6,3	16,6 ± 8,1	80,4	7,4	< ,001*

Abreviaturas: D = Brazo/pierna derecha; L = Brazo/pierna izquierda; fem: Femoral; rep = Repeticiones. Las comparaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) están resaltadas con (*)

Tras repetir la prueba una vez transcurridos 6 meses después de finalizar el programa no se observaron cambios significativos en ninguna de las variables estudiadas. La Tabla 29 recoge los resultados mencionados comparando los valores del 6MWT tras la rehabilitación con el seguimiento a los 6 meses.

Tabla 29. Fuerza muscular periférica. Basal vs Post-RHB.

(n=15)	Basal	Post-Rehabilitación	Cambio (%)	Diferencia Medias	P value
Hand grip D (Kg)	28,1 ± 9,2	29,7 ± 10	5,7	1,6	,06
Hand grip I (Kg)	26,6 ± 9,2	27,8 ± 8,8	4,5	1,2	,05
Bíceps braquial D (kg)	139,5 ± 37,8	145,5 ± 47,1	4,3	6	,33
Bíceps braquial I (kg)	132,4 ± 26,4	138,5 ± 43,5	4,6	6,1	,38
Cuádriceps fem D (kg)	204 ± 48,7	189,5 ± 49,4	-9,2	-14,5	,09
Cuádriceps fem I (kg)	184,9 ± 44,1	188,6 ± 49,2	2	3,7	,45
Single-heel rise D (rep)	16 ± 8,3	18 ± 7	12,5	2	,18
Single-heel rise I (rep)	16,6 ± 8,1	20,7 ± 7,1	29,3	4,1	,01*

Abreviaturas: D = Brazo/pierna derecha; L = Brazo/pierna izquierda; fem: Femoral. rep = Repeticiones; ns = no significativo. Las comparaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) están resaltadas con (*)

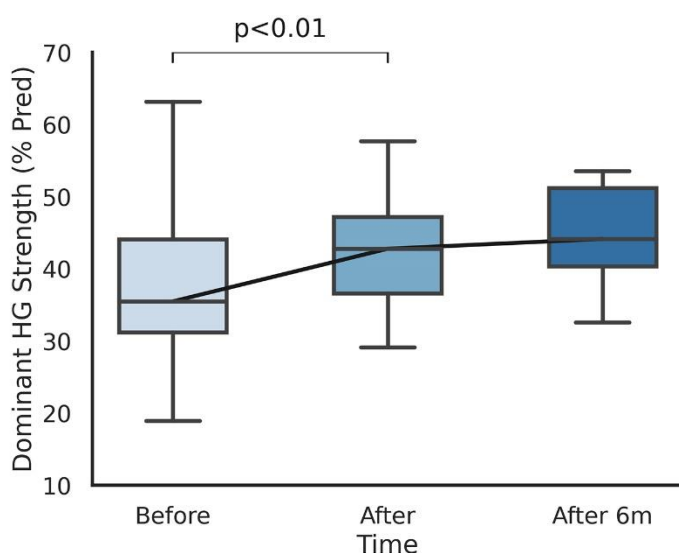


Figura 71. Evolución de la fuerza de presión manual en la mano dominante (derecha) antes, después, y 6 meses tras el entrenamiento. (Pendiente de publicación).

La Figura 71 muestra la evolución de la fuerza de presión manual en porcentaje del predicho, que presentó un aumento notable tras la intervención.

4.1.11 Análisis de metabolitos urinarios

Los análisis metabolómicos de la orina se realizaron como parte del proyecto IMPROVE. El estudio preliminar reunió muestras de orina y datos de 12 pacientes de entre 11 y 14 años de edad obtenidos en diferentes puntos temporales de forma longitudinal a través del programa de rehabilitación. Específicamente, nuestro objetivo en este estudio fue describir los principales determinantes del metaboloma en pacientes cardiopatas con función cardiopulmonar deteriorada, definir las asociaciones de los metabolitos detectados a los cambios inducidos por el ejercicio y explorar el metaboloma urinario como una variable subrogada de la adaptación metabólica al entrenamiento.

Se recolectaron un total de 39 muestras de orina, 10 controles de calidad (mezcla de muestras de orina) y 2 blancos (agua miliQ). Los controles de calidad (QC) se analizaron de forma iterativa para el acondicionamiento del sistema cromatográfico y la adquisición de espectros MS/MS utilizando varios tipos de adquisición dependiente de datos (DDA, iDDA, xcmsDDA, hmdbDDA. La anotación de metabolitos a partir de espectros MS/MS empleó bases de datos experimentales (HMDB, Metlin) e in silico (HMSB y LipidBlast). El análisis se realizó teniendo en cuenta todos ellos (27.400 espectros).

El número de espectros adquiridos en cada uno de los diferentes modos de adquisición fue:

QC DDA: 1 (2.245 espectros)

QC iDDA: 10 (17.257 espectros)

QC xcmsDDA: 6 (5.025 espectros)

QC hmdbDDA: 6 (2.873 espectros)

QCs total: 27.400 espectros

Tras el procesado de las señales de espectrometría de masas se generaron fenotipos metabólicos de la orina de los niños a los diferentes tiempos. Los metabolitos obtenidos se agruparon de acuerdo a su clase a partir de la

información disponible en HMDB. La Figura 72 muestra las distribuciones de clases de las características anotadas utilizando las bases de datos espectrales HMDB/METLIN y LipidBlast. Utilizando el HMDB/METLIN como bibliotecas espectrales, las principales clases de metabolitos anotados fueron los ácidos y derivados carboxílicos, los lípidos fenólicos, el benceno y los derivados sustituidos, los ácidos grasos, los compuestos organoxigenados, los esteroides y derivados de esteroides y los indoles y derivados.

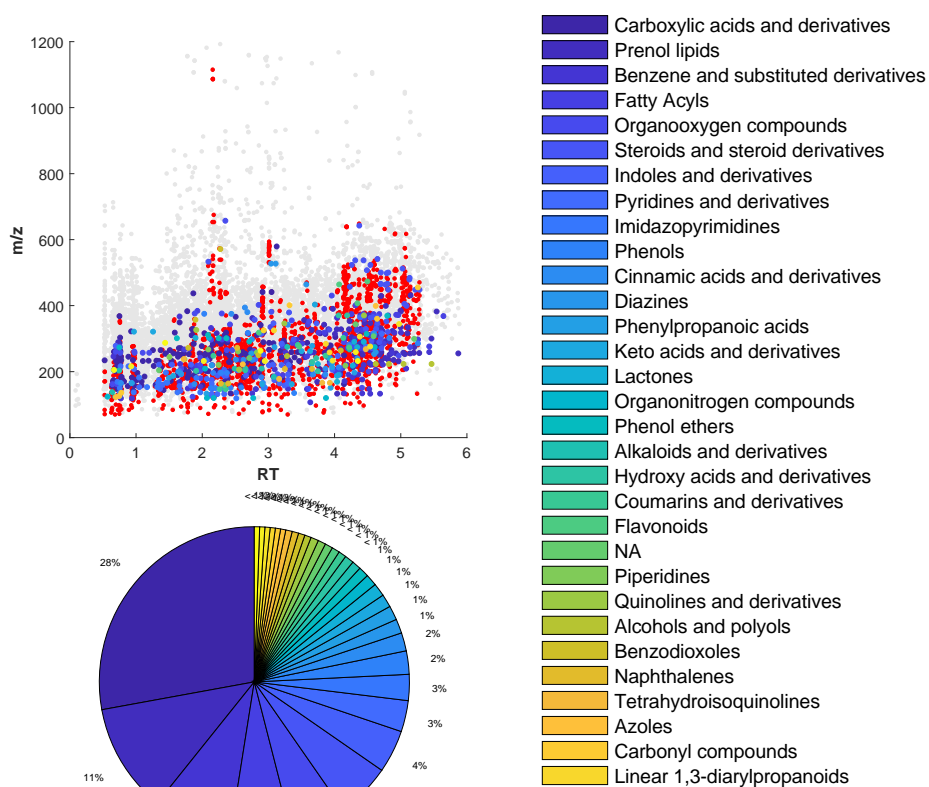


Figura 72. Distribución de las clases de metabolitos anotados utilizando las librerías espectrales HMDB, METLIN o LipidBlast y los espectros adquiridos con DDA, *i*-DDA,^{3S} *xcms*-DDA o *hmdb*-DDA.

A continuación se realizó un análisis de componentes principales (PCA) de los perfiles metabólicos para identificar las principales fuentes de variación en los datos como, por ejemplo, el paciente y la sesión del entrenamiento.

En la Figura 73 se muestra un gráfico de puntuaciones (scores plot) a partir de un análisis de componentes principales de la matriz de datos calculada como la diferencia entre los perfiles metabólicos pareados obtenidos antes y después del ejercicio (t_1-t_0) en cada una de las diferentes sesiones (inicial (1), intermedia (2) y final (3)). Para facilitar la interpretación del resultado las muestras se identificaron de acuerdo a los diferentes momentos del periodo de rehabilitación (rojo indica la primera sesión, verde la sesión intermedia y en azul la sesión correspondiente a la última sesión de la rehabilitación). El gráfico de scores permite analizar asociaciones entre las muestras analizadas. Así, las distancias entre las muestras en el espacio PC1-PC2 se pueden interpretar como una medida de su similitud en el espacio definido por los dos primeros componentes principales. El análisis PCA mostró un claro agrupamiento de las alteraciones en los perfiles metabólicos a lo largo del entrenamiento (comparar sesión 1 en rojo con sesión 3 en azul). Esta menor dispersión entre los individuos a medida que estos iban completando el programa de entrenamiento podría ser indicativa de una respuesta más homogénea al entrenamiento tras el periodo de rehabilitación.

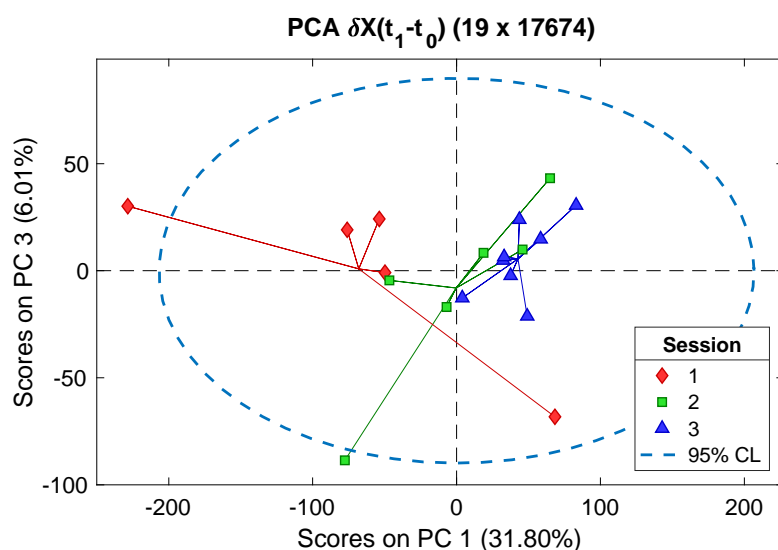


Figura 73. Análisis de componentes principales (PCA) de los perfiles de UHPLC-MS obtenidos del análisis de las muestras de orinas ($N=38$) y las 17.674 variables UHPLC-MS retenidas. Los símbolos y colores marcan los perfiles metabólicos de los individuos en las diferentes sesiones.

El análisis de PCA también se utilizó para evaluar el perfil metabólico de cada paciente en función de la sesión de rehabilitación (Figura 74). Como puede observarse, la mayoría de los individuos mostraron cambios en el perfil metabólico en respuesta al ejercicio a medida que avanzaba la rehabilitación.

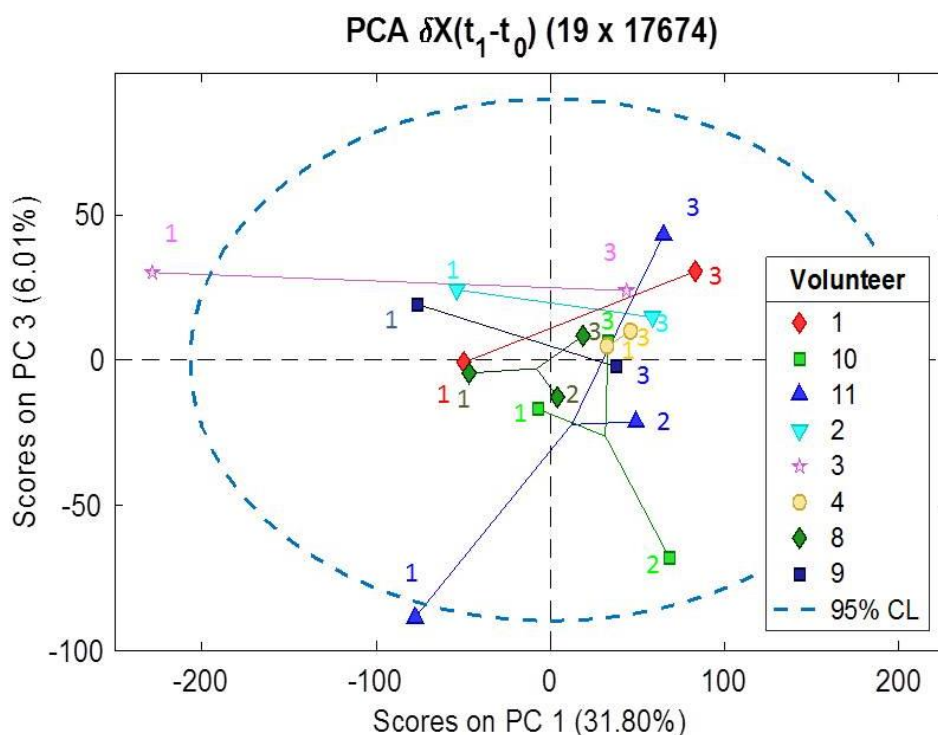


Figura 74. Análisis de componentes principales (PCA) de los perfiles de UHPLC-MS obtenidos del análisis de las muestras de orinas ($N=19$) y los 17.674 espectros generados. Los símbolos y colores marcan los perfiles metabólicos de los individuos en las diferentes sesiones. De algunos pacientes sólo se analizó el resultado de la sesión de inicio (número 1), y la sesión final (número 3) y no la sesión intermedia (número 2).

A continuación se realizó un análisis simultáneo de las diferencias entre los voluntarios sometidos a las diferentes sesiones de entrenamiento mediante el método “ANOVA simultaneous component analysis” (ASCA). Este algoritmo permite una identificación y separación de fuentes de variabilidad conocidas en los datos (voluntario, sesión de entrenamiento), explotando el diseño del sistema experimental. El estudio, integrado por el análisis de 39 muestras incluyendo los controles y el conjunto de variables UHPLC-MS retenidas después del pre-procesado de los datos crudos, corroboró que los cambios metabólicos asociados a la variabilidad entre individuos tenían más peso sobre la variabilidad en los cambios metabólicos observados, que los cambios inducidos por el

ejercicio en momentos del entrenamiento diferentes (sesiones). Sin embargo, a medida que avanzaban las sesiones, se observó una reducción en las diferencias intra-individuales, lo que apuntaba a una respuesta al ejercicio más homogénea (Figura 75), de acuerdo a lo observado anteriormente mediante PCA.

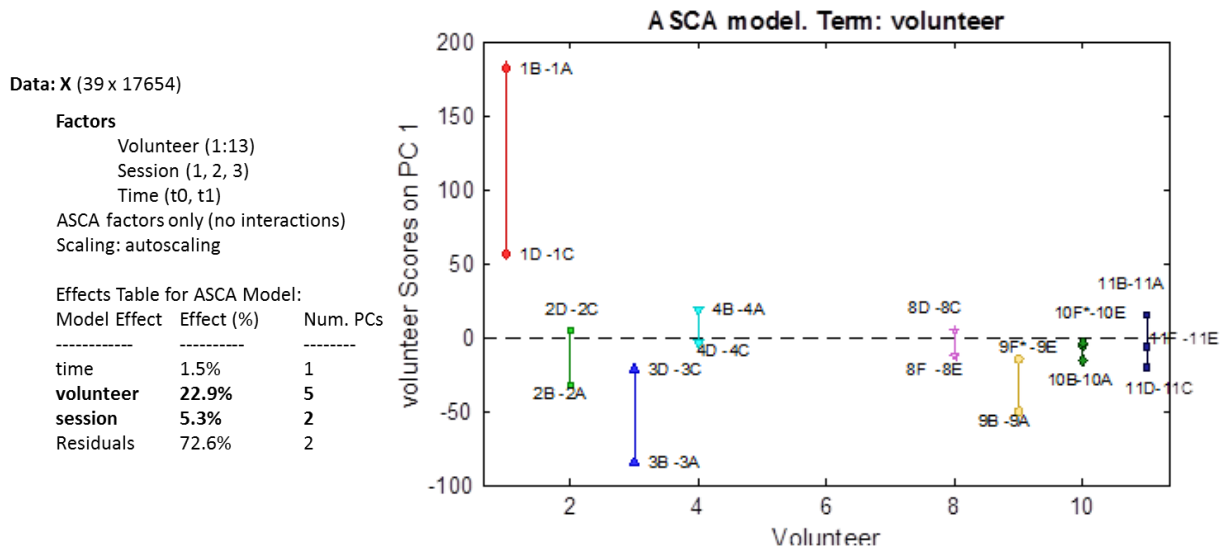


Figura 75. Análisis mediante ASCA de las variaciones inducidas por el ejercicio en cada individuo a lo largo de las diferentes sesiones. Cada paciente se señaló con un color y se evaluaron las variaciones las diferencias pre-post entre las sesiones inicial e intermedia (B-A vs D-C) o intermedia y final (D-C vs F-E).

El análisis del factor ‘Sesión’ dentro del modelo ASCA, reflejó una menor variabilidad entre los individuos cuando se analizaron las muestras de orina recogidas en la sesión final (puntos azules) respecto a las sesiones inicial (puntos rojos) e intermedia (puntos verdes) (Figura 76).

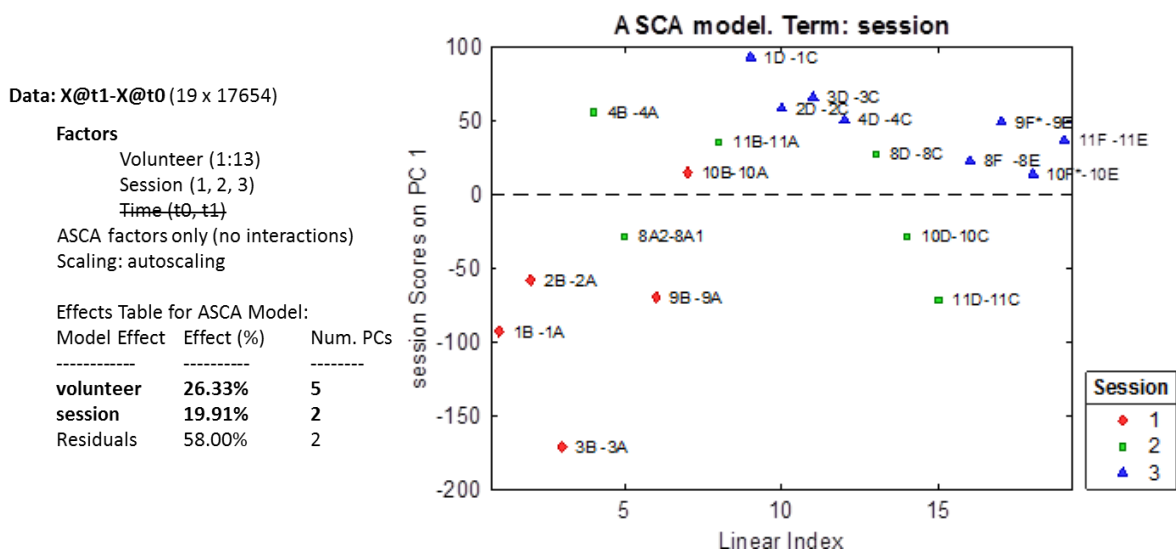


Figura 76. Análisis mediante ASCA de las variaciones inducidas por las sesiones en cada individuo. Las letras denotan el tipo de muestra (pre/post) y la sesión inicial en rojo (A,B), intermedia en verde (C,D) y final en azul (E,F).

El análisis anteriormente descrito se repitió incluyendo únicamente el subconjunto de variables UHPLC-MS que presentaron un cambio significativo (t-test, p -valor <0.05) en los niveles observados antes y después del ejercicio en al menos una sesión de entrenamiento. Esto constituyó un grueso de 450 variables. El comportamiento de los individuos en las diferentes sesiones también pudo visualizarse mediante la representación del análisis ANOVA-ASCA. Los resultados alcanzados son similares a los obtenidos anteriormente utilizando el conjunto completo de señales detectadas (Figura 77). Igualmente, los factores ‘Voluntario’ y ‘Session’ explican aproximadamente un 50% de la variabilidad observada.

Data: X@t1-X@t0 (19 x 450)

Factors

Volunteer (1:13)

Session (1, 2, 3)

Time (t0, t1)

ASCA factors only (no interactions)

Scaling: autoscaling

Effects Table for ASCA Model:

Model Effect	Effect (%)	Num. PCs
volunteer	26.27%	5
session	23.80%	2
Residuals	52.10%	2

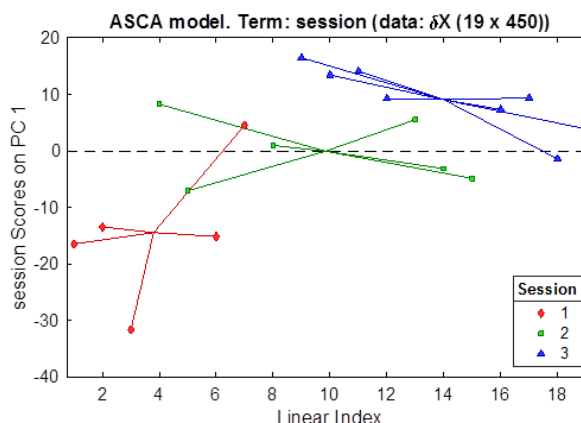


Figura 77. Análisis mediante ANOVA de las variaciones inducidas por las sesiones en cada individuo. Las letras denotan el tipo de muestra (pre/post) y la sesión inicial (A,B), intermedia (C,D) y final (E,F).

Una vez conocido el comportamiento de los cambios intra-individuo y los ejercidos por el entrenamiento se decidió analizar las señales metabólicas en cada uno de los grupos. Para ello se realizó un análisis univariante para identificar señales metabólicas con niveles significativamente diferentes entre las muestras recogidas antes y después del ejercicio, en cada una de las sesiones. A continuación, se utilizó como medida indirecta del impacto sobre el metaboloma, el número de metabolitos encontrados diferencialmente expresados en las 3 sesiones de estudio analizadas a lo largo de la rehabilitación, inicial, intermedia y final. La Figura H muestra el número de metabolitos diferencialmente expresados en cada una de las sesiones, así como el número de metabolitos que se encontraron diferencialmente expresados exclusivamente en cada una de las sesiones y sus combinaciones. Por ejemplo, 208 metabolitos se encontraron únicamente expresados en la sesión 1 mientras

que 2396 fueron exclusivos de la sesión 3, siempre expresados como cambios entre la orina post ejercicio frente a la previa. 208 metabolitos se encontraron diferencialmente expresados entre las muestras post respecto a las pre en la primera sesión, 450 metabolitos se encontraron diferencialmente expresados exclusivamente en las sesiones 2 y 3, y únicamente 11 en las 3 sesiones (Figura G).

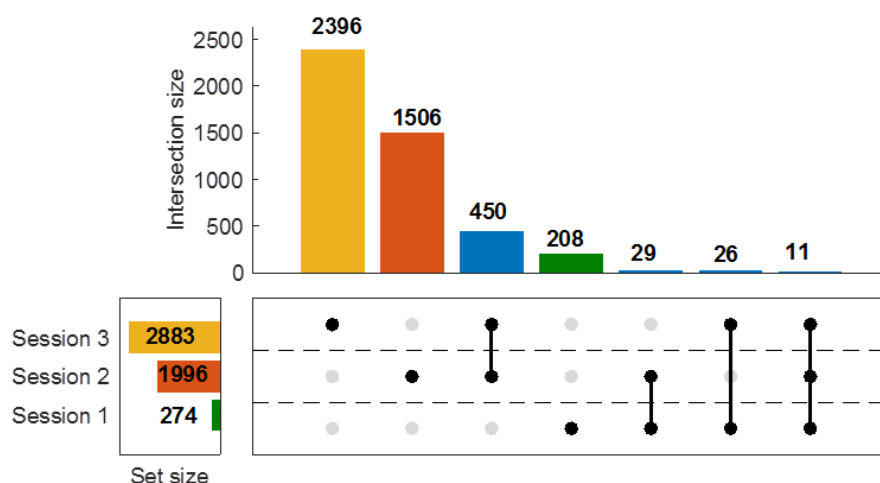


Figura 78. Representación del análisis univariante mediante un “Upset plot” para la visualización de la intersección de conjuntos de metabolitos diferencialmente expresados después del ejercicio en cada una de las sesiones estudiadas. Se representan los metabolitos anotados utilizando la librería espectral KEGG y los datos de la adquisición espectral MS2 utilizando los datos DDA de las sesiones 1-3.

Como se observa en la Figura G, las mayores variaciones del perfil metabolómico se encontraron en las sesiones 2 y 3, probablemente debido a una menor intensidad practicada en el entrenamiento durante la primera sesión (N=12 individuos).

Los metabolitos se anotaron utilizando la librería KEGG y el algoritmo “mummichog”, con un umbral t-test p-valor=0.01 y una exactitud de m/z de 5 ppm. Los resultados del análisis de vías metabólicas se muestran en la Figura 79. Como puede observarse, el metabolismo del triptófano, la actividad del citocromo P450, el metabolismo de la tirosina y la fenilalanina fueron las rutas se encontraron principalmente alteradas a lo largo del entrenamiento. Por otra parte, estas rutas no se encontraron alteradas en la sesión inicial con una menor carga de ejercicio.

Discusión

El objetivo de cualquier disputa o discusión no debería ser la victoria, sino el progreso.

- *Joseph Joubert (Pensamientos, 1838)*

5. Discusión

5.1 Rama PECP

5.1.1 Valores de referencia pediátricos

Es conocido que cada prueba de esfuerzo produce una miríada de diversos resultados que los clínicos deben interpretar cuidadosamente para poder evaluar el impacto de cualquier patología sobre la capacidad de ejercicio del paciente. Este impacto, a su vez, debe distinguirse de las variaciones normales que, producidas por multitud de factores habituales como el peso, la nutrición, el condicionamiento físico, y otros factores, funcionan como factores de confusión. Los valores de referencia pretenden ayudar al clínico en esta tarea proveyéndole de referencias para ajustar y afinar su interpretación.

El principal objetivo de esta sección de la presente tesis doctoral fue generar las ecuaciones y gráficas necesarias para el juicio e interpretación de las pruebas realizadas en el entorno de nuestro centro, así como que estas fueran construidas basándose en la población con la que habitualmente trabajamos, en concordancia con lo recomendado por la American Heart Association.⁵⁵

A pesar del uso relativamente frecuente de las PECP, cabe destacar que una revisión sistemática de la literatura encontró un número muy discreto de publicaciones arrojando luz sobre el problema de los valores de normalidad en la edad pediátrica. Además, de entre las publicaciones halladas, muchas describían de forma insuficiente las estrategias seguidas a la hora de tratar con los ajustes por peso/talla/superficie corporal, los factores de confusión, o describían de forma incompleta e insuficiente los métodos empleados para construir los valores de referencia.⁵³

Asimismo, entre los estudios revisados, existe una gran heterogeneidad en los protocolos y equipamiento empleados, lo que claramente puede influir, como ha sido demostrado previamente en la literatura, en los resultados obtenidos.¹¹⁷ Este fenómeno dificulta la agrupación de los estudios existentes para generar valores consistentes.

La búsqueda de los valores de referencia ha sido una tarea emprendida por múltiples investigadores, e incluso calificada como “la búsqueda del Santo Grial” en la editorial publicada por T. Rowland en *Pediatric Exercise Science* en 1991, donde se llegaba a negar que una ecuación pudiera predecir la capacidad de ejercicio o la tasa metabólica.¹¹⁸

El grupo de Nevill et al. ha publicado numerosos trabajos enfocados hacia la modelización de múltiples fenómenos fisiológicos, entre ellos la capacidad aeróbica.¹¹⁹ En ellos se aboga por la modelización alométrica y el valor añadido de incluir en los modelos múltiples variables, en vez de generar modelos lineales univariante.

En el caso del presente trabajo, hemos abogado por describir cada uno de todos los posibles modelos multivariantes con las variables somatométricas fácilmente disponibles, incluyendo modelización alométrica, y seleccionar para cada variable dependiente el modelo óptimo mediante técnicas estadísticas más precisas e informativas que la regresión lineal por mínimos cuadrados, con la que se ha construido la práctica totalidad de valores de referencia disponibles.

Este trabajo ha sido la continuación lógica del iniciado por Bongers et al.,⁸⁷ en el que se incluyó la modelización alométrica, pero se seleccionó una única variable, que siempre fue la edad, en aras de simplificar su utilización. Adicionalmente, nuestro trabajo incluye el estudio de otras variables no estudiadas en este trabajo, y ofrece la posibilidad de interpretar de forma rápida los resultados de una prueba empleando las curvas de percentiles, dotando a los clínicos de herramientas tanto para la predicción de variables resultado, como para interpretación de resultados para comparar los datos obtenidos en sus pacientes con poblaciones de referencia similares.

5.1.2 Diferencias entre población sana vs CC

El presente trabajo muestra la existencia de importantes diferencias entre la población general de controles sanos, y los pacientes con cardiopatías congénitas, como grupo general. Entre las variables significativamente alteradas se encuentran una menor capacidad vital forzada y flujo espiratorio pico; unos menores valores en ejercicio máximo de carga, FC, tensión arterial sistólica, doble producto, consumo de oxígeno, pulso de oxígeno, METS, equivalentes ventilatorios, y eficiencia ventilatoria; así como una menor reserva de frecuencia cardiaca y recuperación de la frecuencia tras detener el esfuerzo.

Estos datos están de acuerdo con lo publicado por Rhodes et al. en *Circulation*, apoyando la teoría de que el conjunto de pacientes con CC presentan un consumo de oxígeno reducido, en sus formas absoluta y relativa, una menor capacidad de taquicardización y por tanto FC máxima, un menor pulso de oxígeno, un menor umbral anaeróbico, y una mayor pendiente de equivalentes de CO₂, lo que deviene en una menor eficiencia ventilatoria.⁴⁹

Adicionalmente, nuestro estudio aporta datos sobre las variaciones significativas producidas en la ventilación/minuto, la reserva respiratoria, la carga máxima alcanzada, así como los valores telespiratorios de O₂ y CO₂.

También apoyan lo afirmado por el grupo de Amedro et al. en 2018, que encontró diferencias significativas en la capacidad aeróbica de los pacientes con cardiopatías congénitas de forma global. Destaca, no obstante, que en la citada publicación se ponía de manifiesto la reducción marcada de la diferencia (a pesar de continuar siendo estadísticamente significativa) si la comparación se hacía en forma de porcentaje de los valores predichos, mientras que en nuestro trabajo la diferencia observada de esta forma continúa siendo relevante (14 puntos porcentuales de media). Lo expuesto en el trabajo de Amedro se explica desde el punto de vista de las alteraciones nutricionales y de desarrollo del colectivo de pacientes con cardiopatías congénitas, que influirían alterando a la baja las predicciones de los valores en ejercicio máximo. No obstante, pese a ello encontramos que nuestro trabajo evidencia una diferencia significativa, pese a contar con un grupo muy variado de cardiopatías, incluyendo aquellas de menor

impacto sobre la capacidad aeróbica como las comunicaciones interauriculares o interventriculares.

En el terreno de la medicina del adulto, los estudios llevados a cabo en cardiopatías congénitas también han demostrado resultados que armonizan con lo publicado en este trabajo, apuntando hacia una alteración de la respuesta cronotrópica con el ejercicio, una peor respuesta ventilatoria, y una capacidad aeróbica y de ejercicio reducidas.¹²⁰

De la misma manera, los resultados obtenidos apoyan lo que se ha estudiado de forma individual en diferentes situaciones específicas en adultos, tales como los pacientes con fisiología univentricular¹²¹, tetralogía de Fallot,¹²² o transposición de grandes arterias¹²³.

A la luz de los resultados expuestos, este trabajo, abordado desde una perspectiva global (evitando las comparaciones de situaciones específicas), e integral (aportando datos variados sobre la función pulmonar, cardiocirculatoria, y la capacidad aeróbica), soporta la evidencia existente en cuanto a las diferencias que existen en los niños con cardiopatías congénitas, señalando un objetivo de mejora para el diseño de intervenciones futuras.

5.2 Rama RHB

5.2.1 Adherencia y seguridad

Durante el programa IMPROVE, no se registraron eventos significativos durante la actividad física realizada tanto en las sesiones de entrenamiento como en la realización de las pruebas de esfuerzo. Tampoco se registraron en la monitorización eventos de riesgo.

La pregunta por la seguridad de la rehabilitación ha acompañado a la mayoría de publicaciones sobre la materia desde el comienzo de la práctica.¹²⁴ Así pues, durante la revisión realizada durante la presente tesis doctoral, no se encontró ningún trabajo que señalara la aparición de efectos adversos o eventos graves durante la práctica de la rehabilitación cardiopulmonar. No obstante, varios de los manuscritos revisados pusieron de manifiesto la falta de información estructurada y de un análisis riguroso de la seguridad de los programas, lo que podría ocasionar una sobrelimitación en las prácticas de entrenamiento, o por el contrario, una falsa sensación de seguridad en algunas de éstas. Ante esta situación, consideramos esencial recordar la importancia de contar con todos los medios disponibles, humanos y materiales, para garantizar la seguridad de nuestros pacientes.

Entre los estudios más significativos al respecto en adultos se encuentra el registro francés de complicaciones cardiovasculares relacionadas con la rehabilitación cardíaca en pacientes postquirúrgicos, coronarios y no coronarios, analizando la experiencia de 25.420 pacientes.¹²⁵ En éste, se reportó una frecuencia de eventos graves de 1,3 por millón de pacientes, extraordinariamente baja. Pese a que los resultados no son extrapolables a la población pediátrica, pues se desconoce la incidencia exacta en este subgrupo, constituye un punto de partida para el crecimiento del conocimiento acerca de la seguridad de estas prácticas.

A pesar de todo, pensamos que todavía existen vacíos importantes en la información disponible sobre la seguridad de las actividades recreacionales, deportes, y rehabilitación cardíaca en los pacientes con cardiopatías congénitas. Para ello, consideramos importante la comunicación de los resultados y la

organización en redes de trabajo nacionales que permitan compartir los datos obtenidos y evaluar de una forma más global la seguridad de los programas.

En lo referente a la adherencia, el programa mostró una excelente adherencia por parte de los participantes, superando en todos los casos el 75% de la asistencia. Asimismo, todas las familias manifestaron la buena experiencia había supuesto participación, a pesar del sacrificio realizado. A pesar de no constituir la adherencia como tal un *endpoint* frecuente en la literatura sobre rehabilitación pediátrica, en general podemos observar que los programas realizados de manera supervisada presentan una adherencia razonable.^{126–128}

Por otro lado, una revisión reciente de los programas remotos, en los que se desplaza la responsabilidad de la intervención al paciente, puso de manifiesto que a pesar de la enorme flexibilidad que aporta este modelo de entrenamiento, en lo referente al momento, el tiempo y la compañía para su realización, resulta complejo garantizar la adherencia cuando el entrenamiento no se realiza de forma supervisada.¹⁰⁴

En el momento actual la decisión de adoptar un modelo basado en entrenamiento domiciliario en lugar de un modelo supervisado basado en un centro con supervisión profesional resulta compleja, y existen resultados contradictorios. Por este motivo consideramos necesaria la puesta en marcha de ensayos de mayor envergadura y homogeneidad en su metodología, tal y como se ha propuesto recientemente por el equipo de Boston,¹²⁹ en aras de definir la mejor fórmula para poder conseguir los beneficios de la rehabilitación de la manera más segura, flexible y eficiente posible.

5.2.2 Calidad de vida

El presente trabajo evidencia un aumento significativo de las puntuaciones obtenidas por los pacientes en el cuestionario general de calidad de vida en las áreas de salud y actividades físicas, y por los padres en lo referente al estado emocional y actividades sociales. Asimismo, en el módulo cardiaco se objetivó en los cuestionarios realizados por los pacientes una mejora de las puntuación global, y del área de apariencia física, así como en el caso de los padres en lo referente a su percepción de los problemas cardiológicos de su hijo y de la autoestima y apariencia física del mismo. Adicionalmente, en los cuestionarios de fatiga se observó por parte de los padres una mejoría de la puntuación global del cuestionario, no significativa de forma individual en sus apartados. Por último, destaca que la percepción paterna del rendimiento escolar sufrió una disminución estadísticamente significativa, no correspondiéndose con lo percibido por el paciente.

La heterogeneidad de los estudios realizados sobre calidad de vida en cuanto a instrumentos de medición y resultados hace compleja la presentación agregada de los resultados de la literatura existente. Además, destaca la falta de claridad y consenso sobre los instrumentos de medida escogidos para llevar a cabo esta evaluación.¹³⁰

Como referencia cabría mencionar el estudio realizado por Uzark en 2008 empleando el mismo cuestionario usado en el presente estudio. En él se comparó una amplia muestra de familias con hijos sin patología, con familias con pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas, observándose en el caso de adolescentes una diferencia significativa en las áreas de bienestar físico, psicosocial, funcionamiento social, y escolar; y en el caso de los padres en las áreas de salud psicosocial, funcionamiento emocional, y funcionamiento escolar.³⁹

Igualmente, en el estudio publicado por Amedro et al. en el que se evaluó la calidad de vida del conjunto de pacientes pediátricos con CC, observó una disminución generalizada de las puntuaciones en el cuestionario KIDSCREEN-52 en las áreas de bienestar físico, recursos económicos, autonomía y soporte

social en el caso de los niños; así como bienestar físico, psicológico, soporte social, y ambiente escolar en el caso de las reportadas por los padres.¹⁸

Pese a que nuestro estudio no dispone de una muestra de controles sanos para hacer la comparativa, y por tanto no se puede corroborar esta diferencia, los resultados obtenidos de forma basal en padres y pacientes resultan significativamente menores que las puntuaciones medias obtenidas en controles sanos empleando los mismos cuestionarios en el estudio de Uzark et al. ($76,6 \pm 12,2$ vs $85,5 \pm 12$ en el caso de niños, y $65,6 \pm 14,6$ vs $81,7 \pm 15,7$ en el caso de los padres).

En lo referente al impacto de la rehabilitación sobre la calidad de vida, destaca la escasa cantidad de publicaciones al respecto, tal y como expresa la revisión realizada por Gomes-Neto et al. en 2016,¹³¹ donde se identificó únicamente un estudio que evaluara este aspecto, publicado por Amiard et al.¹³²

Los datos obtenidos en lo referente a las actividades sociales concuerdan con lo publicado en el estudio realizado por Amiard et. al, donde ponen de manifiesto la mejora producida en el cuestionario TNO/AZL en lo referente a la percepción paterna del funcionamiento social del paciente.¹³² En contraposición a lo descrito en este trabajo, observan una mejoría del funcionamiento cognitivo autopercebido que nosotros no hemos advertido en nuestro estudio, aunque cabría puntualizar que en nuestro caso se ha empleado el cuestionario paterno, en lugar de interrogar a los propios participantes.

Posteriormente, el grupo de Dulfer et al. evaluó el impacto de una intervención controlada, con 93 pacientes en total afectados de tetralogía de Fallot o con fisiología univentricular, en el que clasificaron a los pacientes en grupos intervención y control, sometiendo al grupo intervención a un programa de ejercicio de 12 semanas, 3 veces por semana, de forma supervisada en centros de rehabilitación, y realizándoles cuestionarios de calidad de vida online y entrevistas telefónicas.¹³³ En él se evidenció un incremento de la percepción paterna del funcionamiento social de sus hijos, en línea con lo descrito en nuestro trabajo, lo que postulamos que podría tener relación con una mejora en la confianza y la autoimagen de los pacientes. Adicionalmente, se encontró una

mejora en el funcionamiento cognitivo reportado por padres y pacientes, dato que no se corrobora en el presente trabajo. Cabe destacar las diferencias en los instrumentos de medición empleados (PedsQL vs TNO/AZL).

A pesar de la ausencia general de trabajos sobre la calidad de vida, es necesario poner en valor el desarrollo del programa QUALI-REHAB, una iniciativa del equipo de Pascal Amedro y el hospital de Montpellier, para la realización de un ensayo clínico aleatorizado con un ratio paciente:control de 1:1 en el que participarán 16 hospitales y 7 centros de rehabilitación, junto con 33 investigadores, realizando un programa mixto, con una primera parte presencial y posteriormente una domiciliaria, en aras de esclarecer el impacto de la rehabilitación sobre la calidad de vida. En él se ha definido que se emplearán los instrumentos empleados en el presente trabajo, y se avanza en el camino hacia definir una manera más homogénea de medir la HRQoL.

Es evidente que, resultando la calidad de vida uno de los *endpoints* mejor valorados y más buscados por las intervenciones, hasta ahora su evaluación ha sido escasa y se ha realizado de una manera poco sistemática y homogénea. Por ello es necesario resaltar lo imprescindible de alcanzar un acuerdo global para trabajar en una única dirección, construyendo ensayos multicéntricos como el previamente citado, que nos permitan esclarecer el impacto de los programas de rehabilitación sobre la calidad de vida de los niños, uno de los grandes pilares que podría ayudar dar vitalidad y soporte a las múltiples llamadas a la participación en estos programas que se han generado a nivel internacional.

5.2.3 Función pulmonar - Espirometría

La presencia de alteración moderada a severa en la función pulmonar de los pacientes con cardiopatías congénitas ha sido descrita en varias publicaciones, entre ellas la realizada por el grupo de Alonso-Gonzalez et al, en la que se sugería que la cirugía torácica podría producir una respuesta inflamatoria en la vasculatura pulmonar que indujera un daño a la membrana alveolar y por tanto una alteración del intercambio alveolar de gases.¹³⁴

Asimismo, la influencia de las alteraciones ya ampliamente descritas del IMC y la nutrición y desarrollo en este subgrupo de pacientes se ha considerado tradicionalmente un factor de riesgo para el desarrollo de restricción y alteraciones pulmonares.¹³⁵

En el estudio llevado a cabo cabe destacar la alteración en la capacidad vital forzada (FVC) basal observada en el conjunto de pacientes rehabilitados, encontrándose por debajo del 80% del predicho en su valor medio, sin existencia de obstrucción, y condicionando un flujo espiratorio pico (PEF) inferior al 76% del predicho. Estos hallazgos se encuentran en consonancia con lo descrito por la literatura. El grupo de Pianosi et al. describió una reducción media del 20-30% en la capacidad vital forzada de los sujetos, condicionando una restricción, que asociada al demostrado incremento de la demanda ventilatoria en pacientes intervenidos de CC, podría potencialmente ser un factor fundamental en el desarrollo de limitación ventilatoria a la realización del ejercicio físico.¹³⁶

Argumentando el impacto de este factor, la mayoría de los programas de rehabilitación cardiopulmonar para CC cuentan con una parte de entrenamiento de las capacidades pulmonares.¹²⁸ A pesar de ello, muy pocos programas han utilizado estas variables como *outcomes* en sus trabajos publicados, existiendo únicamente dos trabajos donde se describe y detalla el impacto del programa sobre la función pulmonar.^{126,137}

En las observaciones realizadas en este trabajo se pone de manifiesto un aumento de la FVC media de los participantes cercano a un 6% tras el entrenamiento, lo que va acompañado de un incremento de FEV₁ del 6,4% en valor absoluto. El aumento de este último está condicionado por el incremento

de la FVC, ya que no existen modificaciones en la relación FEV_1/FVC . Acompañando a este incremento observamos valores más elevados de PEF tras el programa, con incrementos tanto en sus valores absolutos (16%) como en el porcentaje de los predichos (13 puntos porcentuales).

Cabe destacar que el análisis de FVC y FEV en porcentaje de los predichos presentó un incremento, pero este resultó estadísticamente no significativo. Pese a este hallazgo, al estudiar los 6 meses posteriores a la rehabilitación no se observó ningún tipo de variación en estos valores, apoyando así la teoría de que el incremento relativo observado durante el ejercicio, aunque no alcanzó la significación, podría ser significativo, existiendo una limitación ocasionada por el tamaño muestral.

Estos hallazgos son similares a los publicados por Moalla et al. y Rhodes et al.,^{105,138} quienes apuntaron a incrementos entre 3 y 4 puntos en los valores porcentuales de capacidad vital forzada, que no resultaron significativos estadísticamente, a pesar de contar con muestras mayores (95 % CI -3.95 a 11.94, n = 51).

De esta forma, podemos afirmar que aunque existe una tendencia a presentar un mejoría de las cifras de capacidad vital forzada tras la rehabilitación, hasta el presente momento los estudios realizados no permiten afirmar con seguridad dicha asociación, y son necesarios más estudios para confirmar este hallazgo, que podría condicionar un factor limitante a la capacidad de ejercicio de los pacientes con CC. Sin embargo, los resultados de flujo espiratorio pico obtenidos, no estudiados previamente en ningún trabajo, sugieren que existe una asociación entre la actividad realizada y el incremento, lo que podemos relacionar con la optimización del funcionamiento de la musculatura respiratoria descrita en el apartado 5.2.6.

5.2.4 Capacidad aeróbica

El consumo de oxígeno pico, por su reconocimiento como indicador subrogado de capacidad aeróbica, así como por su demostrada capacidad pronóstica,¹²⁰ ha constituido una variable resultado principal de la mayoría de estudios realizados que evalúan la efectividad de los programas de rehabilitación.

Esta variable, cuya medida nativa se realiza siempre en el mismo formato (mL/min), no siempre se expresa de la misma manera en los trabajos publicados, de manera que:

1. Algunos de ellos comparan los valores expresados en su forma absoluta, lo que claramente puede inducir a error ya que dependen de la envergadura del paciente, y si se realizan varias medidas, hay que tener en cuenta la evolución espontánea de este parámetro con la edad.
2. Otros trabajos la realizan de forma indexada por peso (mL/kg/min), eliminando con la indexación el problema de la envergadura, pero persistiendo el de la evolución en el tiempo de la variable.
3. Por último, algunos lo expresan como porcentaje del consumo predicho, lo cual parece la forma más correcta de realizar la medición, pese ser más exigente como requisito para establecer diferencias significativas.

Los resultados que se exponen en este trabajo están expresados en las tres formas, para poder compararse con lo que existe publicado en la literatura actual. En él se observa un incremento significativo ($P < 0,01$) del 10% consumo de oxígeno pico, así como de un 7,5% del consumo de oxígeno relativo al peso. En cambio, cuando se realiza la comparación con el porcentaje del consumo predicho, observamos que existe una diferencia del 5,9%, con un P valor de 0,07. Por tanto, en el presente estudio no se ha conseguido demostrar una diferencia estadísticamente significativa en lo referente al porcentaje del consumo de oxígeno pico predicho. No obstante los resultados sugieren que podría existir esta diferencia, y no estar representada en el trabajo por problema de muestra.

Cuando evaluamos la variación del consumo de oxígeno en los 6 meses posteriores a la rehabilitación, observamos que en ninguna de sus formas se produce cambio alguno en su valor.

Si comparamos los resultados obtenidos en este estudio con la literatura disponible, el grupo de Fredriksen et al. observó en 129 niños con CC, divididos en grupos terapéutico y control en el contexto de un programa remoto (*home-based*), una variación muy similar del consumo de oxígeno en sus valores absoluto y relativo (no se publicaron porcentajes del consumo máximo predicho) a los obtenidos aquí (150 mL/min vs los 161 mL/min publicados en este estudio), incluyendo además un grupo control en el que no se observaron dichas diferencias.¹³⁹ Además en este estudio se describe una variación de la ventilación máxima, de forma similar a lo descrito en el presente trabajo. No obstante, en él no se recogieron otras variables como el pulso de oxígeno, umbrales, o carga de trabajo.

En el programa llevado a cabo por Rhodes et al.,¹⁰⁵ de características muy similares a las del presente trabajo por ser un programa presencial, con componente aeróbico y de fuerza, y de una duración de tres meses, se observa un incremento ligeramente mayor de consumo de oxígeno (257 mL/min) así como un aumento estadísticamente significativo del consumo pico en % del predicho (10.3%, $P = 0,03$). En este estudio también se detectó un incremento estadísticamente significativo de la carga alcanzada en las pruebas de esfuerzo, tal y como describimos, y de la ventilación minuto máxima alcanzada, similar al expuesto previamente. Contrariamente a lo que hemos observado, en este estudio sí se describe un incremento significativo del pulso de oxígeno, lo cuál es previsible dado el gran aumento del consumo de oxígeno máximo que informan.

Resulta destacable también la presencia de un resultado inesperado, del que no se hace mención, y diametralmente opuesto a lo observado en este trabajo: El aumento llamativo de la presión arterial diastólica máxima en esfuerzo tras el programa de rehabilitación. Este fenómeno podría estar relacionado con la mayor carga levantada por los pacientes en su programa, no obstante nuestros resultados muestran el fenómeno contrario, que interpretamos como una

adaptación de las resistencias periféricas al esfuerzo. Son necesarios estudios adicionales para esclarecer el papel de la rehabilitación sobre la respuesta tensional al ejercicio.

Adicionalmente, el grupo de Gomes-Neto et al. publicó un meta-análisis de estudios controlados, en el que se describen 5 estudios,¹³¹ incluyendo los previamente mencionados, que presentan resultados de consumo de oxígeno pico, como variable principal. En él se describe un incremento estadísticamente significativo del consumo de oxígeno tras un programa de rehabilitación, con una media de 3,68 mL/kg/min ((95 % CI 1.58–5.78, n = 196), cercano a los 2,3 mL/Kg/min publicados en el presente trabajo.

En el extremo opuesto, por último, cabría destacar el programa publicado por Amiard et al. en 2008,¹³² donde se implementó un programa de rehabilitación consistente en cicloergómetro realizado en el domicilio de los participantes, con un ajuste intermedio de las cargas mediante prueba de esfuerzo. En este trabajo se expuso una ausencia de mejoría estadísticamente significativa de la capacidad aeróbica de los participantes. La ausencia de supervisión del entrenamiento, su naturaleza exclusivamente aeróbica, así como el escaso incremento de las cargas durante el programa podrían ser factores que hubieran influido en los resultados no concluyentes obtenidos.

En conclusión, la mayoría de estudios realizados en adultos,¹⁴⁰ así como los previamente descritos en literatura con población pediátrica, muestra resultados similares en lo referente al aumento de la capacidad aeróbica de los pacientes tras la rehabilitación cardiaca. No obstante, la escasa cantidad de literatura en el marco de lo expuesto obliga a refinar la metodología y aumentar el número de participantes en los estudios para poder producir resultados con un mayor grado de fiabilidad. El estudio actual aporta datos de carga, consumo en forma de porcentaje del predicho, pulso de oxígeno, y variables ventilatorias, escasamente recogidas en la literatura, y contribuye a asentar la base sobre la que justificar los beneficios de la implementación de programas de rehabilitación cardiopulmonar por su impacto sobre la capacidad aeróbica de los niños rehabilitados.

5.2.5 Capacidad funcional

En el estudio actual se observa un incremento significativo de la distancia recorrida en el 6MWT, así como de la fatiga muscular percibida durante la prueba, como medida de la capacidad funcional, tras llevar a cabo el programa de rehabilitación. Adicionalmente, muestra como estos beneficios se mantienen tras un periodo de 6 meses después de finalizar el entrenamiento.

El 6MWT representa una medida de capacidad funcional integrando diferentes aspectos fisiológicos y dando una visión general, a diferencia de los resultados de la PECP, más precisos y concretos. Su fiabilidad, concordancia y validez de criterio ha sido evaluada en población pediátrica con CC¹⁴¹, demostrando excelente validez de criterio y buena concordancia. No obstante, sus resultados deben siempre de ser interpretados y comparados entre sí con cautela, ya que existe cierta variación en las propiedades de medida entre diferentes grupos de patologías en los niños.

Aunque no se ha establecido el concepto de “diferencia clínicamente relevante” en pacientes pediátricos en el 6MWT, existen trabajos previos que argumentan la validez los criterios de los adultos para los adolescentes en este test.¹⁴¹ Bohannon et al. publica una revisión sistemática en pacientes adultos con patología cardiorrespiratoria en la que se establece la diferencia clínicamente relevante entre 14 y 30,4 metros, asumiendo que cualquier incremento de distancia con respecto a la basal mayor a 30.5 metros puede ser considerado clínicamente importante.¹⁴² En nuestro caso, consideramos esta una estimación razonable como objetivo para nuestra población, teniendo en cuenta nuestra experiencia y resultados.

Existe amplia evidencia apoyando la existencia de una disminución generalizada de la capacidad funcional en los pacientes con CC comparados con controles sanos.⁶⁶ Asimismo, se han llevado a cabo múltiples estudios que prueban el impacto de los programas de rehabilitación cardiopulmonar sobre diversos marcadores de capacidad aeróbica. Rhodes et al. demostraron un incremento en el trabajo y el VO₂ máximo tras la rehabilitación,¹⁴³ y más recientemente Gomes-Neto et al. publicaron una revisión sistemática y meta-análisis¹²⁸ con los

resultados previamente descritos en el apartado 5.2.4, sin aportar ninguno de los trabajos información sobre la supervivencia global.

Estos estudios, no obstante, en su mayoría se centran en medidas objetivo diferentes, aunque apoyando la misma línea de evidencia. Sin embargo, el estudio realizado por Moalla et al. sobre los efectos del entrenamiento en el 6MWT en pacientes pediátricos comparándolos con controles de niños sanos encontró una reducción en la distancia recorrida por los niños con CC comparado con los controles, y un incremento significativo de esta distancia tras el entrenamiento.¹⁴⁴ A pesar de las diferencias en los protocolos de entrenamiento y la supervisión, los resultados del presente trabajo muestran concordancia con los datos publicados en este estudio, observando un incremento similar en la distancia recorrida, y ofreciendo una muestra mayor (15 vs 9 sujetos). La observación cuidadosa del periodo de seis meses posterior al entrenamiento en nuestro estudio reveló la ausencia total de cambios en la distancia recorrida, sugiriendo que los sujetos no presentaron mejoría espontánea de esta capacidad sin entrenamiento. Este dato soporta la persistencia de la mejora de la capacidad funcional, una afirmación novedosa, pero en consonancia con lo previamente publicado en lo referente a la evolución de la capacidad aeróbica en el tiempo.¹⁴⁵

No se encontró correlación entre el 6MWT y la función de la musculatura respiratoria, tal y como se afirmaba en un estudio previo llevado a cabo por Feltez et al.¹⁴⁶ En lo referente a la percepción de la fatiga durante el 6MWT, no encontramos evidencia previa del efecto del entrenamiento sobre esta variable. Nuestros resultados muestran una mejoría en la percepción de la fatiga muscular de los miembros inferiores, elemento que ha demostrado ser el principal factor limitante de la distancia recorrida en otros grupos de patología.¹⁴⁷ Hay que señalar que después de un periodo de seis meses sin ejercicio supervisado, observamos un empeoramiento de las puntuaciones de percepción de la fatiga, apuntando posiblemente a un impacto del “estar activo” sobre la percepción subjetiva de esta fatiga.

5.2.6 Función de la musculatura respiratoria

El presente trabajo muestra un incremento significativo de la PIM, como medida surrogada de la función de la musculatura respiratoria, tras la realización del programa de rehabilitación. Además, se observa como la mejora observada en los sujetos se mantiene hasta seis meses tras cesar la actividad física realizada durante las sesiones, siendo este trabajo el primero en estudiar esta permanencia. El análisis de los resultados de la PEM, bordeando la significación estadística, con resultados aparentemente relevantes en sus cifras absolutas, podrían estar indicando que una falta de potencia estadística debida a la escasa muestra del estudio podría contribuir a los resultados no significativos de esta última variable.

La disminución de la fuerza de la musculatura respiratoria en los pacientes con CC ha sido puesta en evidencia previamente en la literatura científica.¹⁰¹ Las causas de este fenómeno son probablemente multifactoriales, y entre ellas se ha postulado la deformación torácica como consecuencia de las cicatrices quirúrgicas, la lesión del nervio frénico, o el desacondicionamiento de la musculatura.

En nuestro trabajo un 46% de los participantes presentaba una PIM basal por debajo del 80% de sus valores predichos, en concordancia con lo descrito en estudios previos de debilidad muscular en población de adultos con CC.¹⁴⁸ No obstante, podemos observar que a pesar de las asunciones previas descritas en otras patologías, en las que existe una mayor probabilidad de mejora cuanto peor es la situación basal del sujeto,^{149,150} en este trabajo la función muscular mejoró de forma uniforme entre todos los sujetos implicados en el estudio, independientemente de su situación basal.

El equipo implicado en este trabajo opinamos que la clave de este hallazgo es la selección del protocolo de intervención apropiado. Acorde a la evidencia actual, debería emplearse un dispositivo tipo “*Threshold*”, con una carga de media intensidad ajustada entre el 30% y el 70% de la PIM basal. Una intensidad inferior al 30% no respeta el principio de sobrecarga y por tanto podría no modificar la estructura de las fibras musculares. Por otro lado, una intensidad superior al 70%

puede provocar fatiga y sobrecargar la musculatura respiratoria.¹⁰² Es imperativo ajustar la carga para optimizar la mejora del sujeto. Los pacientes deberían entrenar al menos tres veces por semana por un periodo no inferior a ocho semanas, y la supervisión e instrucción previa a este entrenamiento en el caso de que se vaya a llevar a cabo entrenamiento domiciliario es absolutamente necesaria.

La escasez y heterogeneidad de la metodología de los estudios al respecto compromete la capacidad de comparar los resultados entre ellos. Laohachai et al. demostró que un ciclo de seis semanas de entrenamiento de la musculatura inspiratoria durante 30 minutos diarios en adolescentes y adultos jóvenes con Fontan producía una mejora significativa en la fuerza de la musculatura inspiratoria, la eficiencia ventilatoria, y el gasto cardiaco.¹⁰¹ Contrastando con este resultado, un estudio piloto realizado por Wu et al. en pacientes adultos jóvenes con Fontan mostró ausencia de mejoría en la PIM y la PEM tras entrenamiento de la musculatura inspiratoria durante 12 semanas. No obstante, los autores indican que los resultados podrían deberse a un error en el ajuste adecuado de la carga de trabajo.¹⁴⁵ Más recientemente, un ensayo clínico aleatorizado realizado por Fritz et al.¹⁵¹ reclutó a pacientes Fontan para realizar sesiones de 10-30 repeticiones diarias de entrenamiento de musculatura inspiratoria durante 6 meses, pero los autores indican que las medidas de fuerza muscular no fueron recogidas en el estudio. Los resultados de nuestro trabajo presentan una alta concordancia cualitativa y cuantitativa con lo descrito por Laohachai et al.¹⁰¹, demostrando una considerable y estadísticamente significativa mejora de la PIM tras el entrenamiento, sin existir cambios significativos en la PEM.

Hasta donde hemos podido comprobar, este es el primer trabajo en evidenciar la preservación de los beneficios producidos en la fuerza de la musculatura inspiratoria tras 6 meses de la finalización de un programa de rehabilitación cardiopulmonar. Estos resultados, no obstante, deberían de ser explorados en un espacio de tiempo mayor para confirmar su comportamiento, dado que aunque en poblaciones y patologías diferentes, existen algunos trabajos abogando por la pérdida de estos beneficios a partir del año de inactividad si no

se mantiene un a rutina de trabajo de esta musculatura.¹⁰² Adicionalmente, los trabajos previos se focalizaron en pacientes con circulación de Fontan, mientras que el presente trabajo estudia una población más general para poner a prueba nuestra hipótesis en un grupo más representativo. Esta aproximación, no obstante, debe interpretarse cuidadosamente, ya que generalizar basándose en una muestra pequeña puede hacer difícil extraer conclusiones para casos particulares, tal y como se describe posteriormente en la sección 5.3.

5.2.7 Fuerza muscular

Este estudio ha observado una alteración basal en la fuerza de la musculatura periférica de los pacientes pediátricos con CC, mostrando una mejora de la fuerza de la prensión manual, así como de los músculos de extremidades superiores e inferiores tras la realización del programa de rehabilitación. La ganancia de fuerza se mantuvo 6 meses tras finalizar el tratamiento.

La alteración de la función muscular en los pacientes con CC ha sido un tema de estudio infrecuente pero fructífero a lo largo de las últimas dos décadas. A pesar de que la estructura muscular y ósea en los pacientes con CC ha sido descrita como similar a la encontrada en individuos sanos una vez se normaliza por altura,¹⁵² la debilidad muscular ha sido repetidamente descrita en la literatura cuando se les compara con la población general.¹⁵³ Un estudio en adolescentes y adultos jóvenes con CC realizado por Frike et al. publicó una disminución de la fuerza en el *handgrip* al 90%/87% del predicho en hombres/mujeres con CC.¹⁵⁴ Nuestros resultados muestran una disminución mucho más marcada en la fuerza basal de presión manual en los niños con respecto a los valores publicados en sujetos sanos, que se aproximan al 35% en basal y al 50% tras rehabilitación.

La función muscular es un predictor de supervivencia a largo plazo,¹⁵⁵ y tanto la fuerza muscular como la resistencia se ha relacionado directamente con la tolerancia al ejercicio.¹⁵⁶ Los programas que incluyen ejercicio aeróbico y de resistencia muscular podrían ser una buena herramienta para los niños con CC, dado que el incremento de la capacidad de ejercicio observada tras un periodo de entrenamiento se ha atribuido en la literatura más a las adaptaciones periféricas que a las centrales en un periodo corto de tiempo.¹⁵⁷

A pesar de que algunos estudios han evaluado los efectos de la rehabilitación en pacientes con CC, muy pocos han evaluado la función de la musculatura periférica. El grupo de Moalla et al. observó en un estudio posterior al previamente citado un incremento significativo en la contracción voluntaria máxima, a pesar de tratarse de un programa domiciliario.¹³⁸ El estudio llevado a cabo por Brassard et al. no demostró cambios en la contracción voluntaria máxima ni en el tiempo hasta la fatiga.¹⁵⁸ No obstante estos resultados podrían

deberse a la falta de potencia estadística por baja muestra (n=4). Los resultados obtenidos en el presente trabajo muestran una mejoría considerable y significativa desde el punto de vista estadístico, en línea con la publicación mencionada llevada a cabo por el previamente citado grupo de Moalla.¹⁵⁶

Existe una amplia heterogeneidad en las metodologías empleadas para la rehabilitación, favoreciendo el entrenamiento aeróbico por encima del entrenamiento de fuerza.^{127,131} Además, la mayoría de ellos no describen una progresión en la intensidad de los ejercicios realizados, salvo el realizado por Moalla et al., en el que claramente se recomienda el ajuste continuo de la intensidad de entrenamiento para mejorar la función cardiorespiratoria y la función muscular. Como punto fuerte de este trabajo cabe destacar dicha estructuración del programa en tres fases incrementales, con ocho sesiones cada una, en la que el programa se va adaptando al sujeto, y no al revés. En la primera se realiza ejercicio analítico de grupos musculares principales y se examina las dificultades y potenciales problemas del sujeto. En la segunda se se realizan ejercicios focalizados en el control neuromuscular, ya que se ha demostrado que promueve la calidad y la eficiencia del movimiento, además de prevenir lesiones derivadas de la ausencia de control muscular.¹⁵⁹ En las últimas sesiones se se realizan ejercicios recreacionales no competitivos para fomentar el trabajo funcional y emular actividades de la vida diaria.

Por último, quisiera poner de manifiesto que además de los factores centrales y periféricos, la alteración de la capacidad muscular de los niños con CC podría también estar influida por la sobreprotección por parte de familia y profesionales sanitarios.^{160,161} La percepción que las familias tienen de sus hijos es un tema de discusión interesante que implica directamente a los profesionales. Aunque en general los padres se sienten responsables de la salud de sus hijos, con frecuencia declaran sentirse insuficientemente informados de las posibilidades y limitaciones de sus hijos. Desde esta perspectiva, la rehabilitación podría tener el fin último de proveer confianza y conocimiento a los niños y las familias, catalizando su crecimiento y maduración hacia la edad adulta, e incrementando su calidad de vida.¹⁶²⁻¹⁶⁴

5.2.8 Metabolómica en orina

La metabolómica es un área de la biología de sistemas que estudia los metabolitos de bajo peso molecular generados tras la regulación y expresión génica, así como su interacción con el medio ambiente. El metaboloma ofrece una instantánea dinámica representativa del nivel funcional de un sistema biológico.

La cromatografía líquida de ultra alta resolución acoplada a espectrometría de masas (UHPLC-MS) es una técnica analítica que combina la separación cromatográfica mediante cromatografía líquida con la detección espectrometría de masas. Estudios previos utilizando la técnica UHPLC-MS demostraron que el perfil metabólico de los biofluidos puede reflejar respuestas metabólicas inducidas por el ejercicio a corto y largo plazo. Estas respuestas involucraban al metabolismo del ATP, la glucólisis, la beta-oxidación de ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos, o la movilización de una variedad de sistemas antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos.¹⁶⁵⁻¹⁷⁰

La mayoría de los estudios metabolómicos sobre fisiología deportiva llevados a cabo en los últimos años se realizaron a través del análisis de plasma o suero¹⁶⁸ Más recientemente, la orina se ha utilizado para investigar los cambios metabólicos debidos al ejercicio agudo y crónico y presenta importantes ventajas como biofluido, incluyendo su fácil acceso y recolección, la no invasividad y baja contaminación proteica. Por otro lado, la mayoría de los resultados publicados se centran en adultos y, en particular, en atletas. Recientemente, los principales determinantes del metaboloma infantil junto con las asociaciones de metabolitos con la edad, el sexo, el IMC y los hábitos alimenticios en niños europeos se han analizado en una cohorte de 1192 niños (de 6 a 11 años) reclutados de seis países europeos mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) y LC-MS2 dirigida.¹⁷¹

Dependiendo del tipo de estímulo, el ejercicio regular conduce a cambios genómicos, proteómicos y metabólicos crónicos en una red extremadamente compleja de señalización y vías metabólicas.^{172,173} Con objeto de investigar estos cambios en pacientes pediátricos con afectaciones cardíacas, en esta tesis se

realizó un estudio longitudinal observacional para explorar posibles cambios del metabolismo con el entrenamiento aeróbico en niños con enfermedades cardíacas congénitas.

Los resultados obtenidos muestran un efecto sobre el metabolismo asociado al ejercicio físico y a su intensidad. El análisis mediante PCA y ASCA mostró una significativa variabilidad intra-individual en los perfiles metabólicos urinarios, con un peso sobre la variabilidad en los cambios metabólicos observados mayor que los cambios inducidos por el ejercicio en momentos del entrenamiento diferentes. Además, se observó una mayor homogeneidad en las diferencias intra-individuales en las sesiones intermedia y final. Esto podría indicar una respuesta al ejercicio más homogénea resultado de una adaptación al esfuerzo, pero sería necesario confirmarlo en estudios futuros ya que también podría estar asociada, total o parcialmente, a las diferencias en los niveles de carga de entrenamiento aplicados en las sesiones inicial y posteriores.

El análisis de rutas metabólicas utilizando el algoritmo mummichog indicó, de forma análoga a lo observado mediante PCA, ASCA y tests univariantes, un mayor efecto sobre el metabolismo en las sesiones intermedia y final. El metabolismo del triptófano, la actividad del citocromo P450, el metabolismo de la tirosina y la fenilalanina fueron las rutas metabólicas principalmente alteradas en las sesiones de entrenamiento intermedia y final analizadas. Por otra parte, estas rutas no se encontraron alteradas en la sesión inicial con una menor carga de ejercicio. De nuevo, resultaría necesario validar estos resultados en estudios futuros para cuantificar el efecto sobre las alternaciones metabólicas de la adaptación y las diferencias entre los niveles de carga física de las distintas sesiones. Por otra parte, el aminoácido esencial triptófano (TRP) es principalmente degradado a través de la vía de la Kinurenina (KYN), cuyos metabolitos tienen propiedades inmunomoduladoras y neuromoduladoras y participan en la síntesis de novo de nicotinamida dinucleótido de adenina (NAD⁺).¹⁷⁴ Sólo el 1% del TRP se utiliza para la síntesis de proteínas en condiciones fisiológicas. Mientras que una pequeña porción se metaboliza a través del vía serotoninérgica, la gran mayoría de TRP disponibles (más del 95%) se metabolizan a través de la KYN. Algunos estudios en humanos han

demostrado que el ejercicio influye en la vía de la KYN, lo que representa un posible vínculo entre un estilo de vida activo y la prevención de enfermedades primarias y terciarias.¹⁷⁵

El TRP es además precursor de la serotonina. La serotonina juega un papel fundamental en la transducción de señales neuronales y alteraciones en los niveles de serotonina se han asociado a fatiga central. Por otra parte, el TRP actúa como precursor de dinucleótidos de nicotinamida-adenina (NAD, NADH) a través la ruta metabólica de la KYN. La KYN se genera a través de la enzima hepática Tryptophan-2,3-dioxygenase (TDO) o a través de las indoleaminas 2,3-dioxygenasas 1 y 2 (IDO1, IDO2). La expresión de TDO se regula por los niveles de TRP y puede ser inducida por hormonas esteroideas como el cortisol.¹⁷⁶ Por otra parte, estímulos pro-inflamatorios como IFN-g inducen la expresión de IDO1 y se ha observado aumentos significativos en la producción de esta citoquina asociados a esfuerzos físicos intensos.¹⁷⁷ Es posible que el TRP no se considere el precursor más relevante de NAD+. Sin embargo, el ejercicio aeróbico representa un fuerte estímulo metabólico, aumentando la demanda de sustratos que están involucrados en el suministro de energía como NAD+. El mantenimiento de los niveles tisulares constantes o incluso aumentados de NAD+ representan un tema de investigación actual en el contexto de la protección contra envejecimiento y tratamiento de varias enfermedades. Además, niveles incrementados de NAD+ han sido asociados con mejoras de la función mitocondrial bajo estrés metabólico. El hecho de que la ruta metabólica más sobresaliente tras el ejercicio sea la del TRP apoya la hipótesis de los efectos beneficiosos del entrenamiento en la salud de los pacientes del estudio.

5.3 Limitaciones

El trabajo expuesto en la presente tesis doctoral presenta múltiples limitaciones cuya discusión es un ejercicio necesario para contextualizar y enriquecer la interpretación de los datos obtenidos en el transcurso del experimento.

En primer lugar, cabe mencionar la reducida muestra de pacientes que componen el estudio, en concordancia con toda la literatura publicada sobre el tema tratado en esta tesis¹³¹. Esta limitación es debida a la naturaleza de los programas de rehabilitación cardiopulmonar pediátrica, muy exigente en cuanto al tiempo y los recursos necesarios para su realización para las familias y para los profesionales que las realizan. En nuestro trabajo consideramos óptimo reducir el número de participantes por grupo a 4 con el objetivo de garantizar un entrenamiento correcto, reducir al mínimo el número de lesiones, y sobretodo evitar la aparición de eventos adversos graves, dado que la capacidad de prestar atención a todos los detalles de la sesión se reducía exponencialmente cuando se incrementaba el número de pacientes por sesión.

En segundo lugar, la heterogeneidad de los diagnósticos, junto con la primera limitación, constituye un factor que podría potencialmente afectar a la capacidad de extrapolar los resultados a las poblaciones específicas de cardiopatías congénitas concretas. Esta heterogeneidad está causada por la mera variación que existe entre las cardiopatías congénitas, y los diferentes diagnósticos entre ellas susceptibles de presentar alteración de la capacidad aeróbica y por tanto indicación para rehabilitación cardiopulmonar.

La ausencia de grupo control en el estudio fue evaluada durante la fase inicial del diseño de estudio como un potencial problema para poder relacionar los resultados obtenidos a la intervención. La problemática encontrada a la hora de diseñar inicialmente un grupo control fue el escaso número de pacientes y la negativa de las familias indispuestas a acudir para realizarse multitud de pruebas diagnósticas, en ocasiones recorriendo largas distancias, sin que a su hijo/a se le realizara intervención alguna. Para contrapesar esta limitación, durante el diseño del estudio se discutieron los potenciales factores que podrían influir sobre la alteración de los resultados funcionando como factores de confusión, y

dado que la mayoría de nuestros resultados están relacionados con capacidades físicas del sujeto se identificaron principalmente dos de ellos. El primero fue el crecimiento y desarrollo del paciente durante los tres meses de duración del programa de rehabilitación, que podría producir una mejora en estas capacidades que fuera confundida con el efecto de la rehabilitación. Para contrarrestar este efecto se tomaron dos medidas: (1) La utilización de comparativas con los valores predichos en función de talla, peso, sexo y edad, evolucionando conforme evolucionaban las características antropométricas del paciente, y descontando la potencial diferencia producida por el mero crecimiento. (2) Se analizó la diferencia producida en todas las mediciones en los seis meses posteriores a la finalización del programa, en los que el mero desarrollo y crecimiento seguía interviniendo, para asegurarnos de que en este periodo no se producían variaciones lo suficientemente significativas como para considerar que los resultados obtenidos en el programa podrían ser fruto del desarrollo. El segundo factor que se identificó fue el efecto del entrenamiento en la medida sobre el propio resultado de la medición. Para minimizar el efecto de este último se entrenó concienzudamente a los participantes en la técnica para realizar las adquisiciones antes de comenzar a recoger los datos, y se realizaron dichas adquisiciones exigiendo consistencia (múltiples lecturas con diferencias menores al 10%).

Por último, los resultados sugieren que el poder estadístico ($1 - \beta$) del presente estudio podría estar limitado por el tamaño muestral, por tanto sería plausible que ciertos resultados con diferencias estadísticamente no significativas ($p > 0,05$) fueran el fruto de una potencia insuficiente para poder detectar las diferencias existentes.

Conclusiones

He aquí mi secreto, que no puede ser más simple: sólo con el corazón se puede ver correctamente. Lo esencial es invisible para los ojos.

- *Antoine de Saint-Exupéry (El Principito).*

6. Conclusiones

1. Se ha llevado a cabo la puesta en marcha del programa de pruebas de esfuerzo cardiopulmonar en el HUIP La Fe, habiéndose realizado hasta el momento 364 pruebas.
2. Se han caracterizado las curvas percentiladas para todas las variables de mayor relevancia obtenidas en las pruebas de esfuerzo realizadas en nuestra población.
3. Se han descrito las ecuaciones que definen los modelos predictivos que mejor describen el comportamiento de las variables más significativas de las pruebas de esfuerzo realizadas en nuestro laboratorio y población.
4. Se ha creado una herramienta online de acceso gratuito de apoyo a la realización e interpretación de las pruebas de esfuerzo en población pediátrica.
5. Existe una disminución significativa de la capacidad vital forzada y el flujo espiratorio pico en los niños con CC con respecto a sus homólogos sanos.
6. Los niños con CC alcanzan durante la realización de las PECP una menor carga máxima, frecuencia cardíaca máxima, tensión arterial sistólica en esfuerzo, reserva cardíaca, doble producto, y recuperación de la frecuencia cardíaca en el primer minuto que la población pediátrica sana.
7. Se ha observado en los pacientes con CC frente a los controles sanos una reducción significativa del consumo de oxígeno pico (en sus valores absoluto, indexado y relativo), pulso de oxígeno, consumo de oxígeno y frecuencia cardíaca en primer umbral, METS alcanzados, volumen minuto, reserva respiratoria, y PETCO₂ basal y máximo. Asimismo, se ha constatado un incremento de los equivalentes de CO₂ máximos, y de la pendiente VE/VCO₂. Los hallazgos sugieren la presencia de una mayor ineficiencia ventilatoria, y una menor capacidad de transporte y aprovechamiento de oxígeno, capacidad aeróbica, condicionamiento físico, y tolerancia al ejercicio en este subgrupo de pacientes.

8. La rehabilitación cardiopulmonar constituye una práctica segura en los pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas si se realiza con el equipamiento y personal mediante el que se ha desarrollado este estudio.

9. La calidad de vida de los pacientes con cardiopatías congénitas y sus familias es significativamente menor que la reportada en controles históricos obtenidos en población estadounidense empleando las mismas herramientas de medida.

10. Se observó un incremento significativo de la percepción subjetiva de los padres del bienestar físico y psicológico de sus hijos tras la participación en el programa. Asimismo, los pacientes obtuvieron mayores puntuaciones en las áreas de salud física y apariencia en los cuestionarios que ellos mismos cumplimentaron tras el programa. No se observó una mejoría significativa de las puntuaciones de funcionamiento cognitivo ni de impacto familiar.

11. La participación en el programa de rehabilitación se relacionó con un aumento en el consumo de O₂, un incremento en la capacidad de trabajo, y una mejora en la ventilación minuto alcanzada en ejercicio. Asimismo, se produjo un impacto positivo en la distancia recorrida en el test de 6 minutos marcha, así como en la percepción de fatiga muscular presentada en dicha prueba.

12. Se evidenció un aumento significativo de la fuerza de la musculatura inspiratoria y del flujo espiratorio pico en los pacientes incluidos en el programa de rehabilitación cardiopulmonar.

13. La rehabilitación cardiopulmonar se relacionó con un incremento de la fuerza muscular en todas las pruebas realizadas, tanto en el lado dominante como en el no dominante.

14. El análisis metabólico mostró una asociación significativa entre el entrenamiento y las variaciones del perfil metabólico urinario.

Bibliografía

Si he visto más lejos, es porque estoy sentado sobre los hombros de gigantes.

- *Sir Isaac Newton (1675)*

7. Bibliografía

1. Dolk H, Loane M, Garne E. Congenital heart defects in Europe: Prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*. 2011;123(8):841-849. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958405
2. Garne E, Hjortdal V, Nissen H. How Do We Define Congenital Heart Defects for. 2011:46-49.
3. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(12):1890-1900. doi:10.1016/S0735-1097(02)01886-7
4. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Iltu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: Changing prevalence and age distribution. *Circulation*. 2007;115(2):163-172. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627224
5. Pérez-Lescure Picarzo J, Mosquera González M, Latasa Zamalloa P, Crespo Marcos D. Incidence and evolution of congenital heart disease in Spain from 2003 until 2012. *An Pediatr*. 2018;89(5):294-301. doi:10.1016/j.anpedi.2017.12.009
6. Rosano A, Botto LD, Botting B, Mastroiacovo P. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: An international perspective. *J Epidemiol Community Health*. 2000;54(9):660-666. doi:10.1136/jech.54.9.660
7. Wren C, Richmond S, Donaldson L. Temporal variability in birth prevalence of cardiovascular malformations. *Heart*. 2000;83(4):414-419. doi:10.1136/heart.83.4.414
8. Osterman MJK, Martin JA, Menacker F. Expanded health data from the new birth certificate, 2006. *Natl Vital Stat Rep*. 2009;58(5):1-24.
9. Raj M, Paul M, Sudhakar A, et al. Micro-economic impact of congenital heart surgery: Results of a prospective study from a limited-resource setting. *PLoS One*. 2015;10(6):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0131348

10. Willems R, Tack P, François K, Annemans L. Direct Medical Costs of Pediatric Congenital Heart Disease Surgery in a Belgian University Hospital. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2019;10(1):28-36. doi:10.1177/2150135118808747
11. Bhatt AB, Rajabali A, He W, Benavidez OJ. High resource use among adult congenital heart surgery admissions in adult hospitals: Risk factors and association with death and comorbidities. *Congenit Heart Dis.* 2015;10(1):13-20. doi:10.1111/chd.12169
12. Kucik JE, Cassell CH, Alverson CJ, et al. Role of health insurance on the survival of infants with congenital heart defects. *Am J Public Health.* 2014;104(9):62-70. doi:10.2105/AJPH.2014.301969
13. Garson A. The Cost of Congenital Heart Disease in Children and Adults. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1994;148(10):1039. doi:10.1001/archpedi.1994.02170100037008
14. Erikssen G, Liestøl K, Seem E, et al. Achievements in congenital heart defect surgery: A prospective, 40-year study of 7038 patients. *Circulation.* 2015;131(4):337-346. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012033
15. Khairy P, Ionescu-Iltu R, MacKie AS, Abrahamowicz M, Pilote L, Marelli AJ. Changing mortality in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(14):1149-1157. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.085
16. Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, et al. Task Force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1170-1175. doi:10.1016/S0735-1097(01)01272-4
17. Moons P, Engelfriet P, Kaemmerer H, Meijboom FJ, Oechslin E, Mulder BJM. Delivery of care for adult patients with congenital heart disease in Europe: results from the Euro Heart Survey. *Eur Heart J.* 2006;27(11):1324-1330. doi:10.1093/eurheartj/ehi858
18. Amedro P, Dorka R, Moniotte S, et al. Quality of Life of Children with Congenital Heart Diseases: A Multicenter Controlled Cross-Sectional Study. *Pediatr Cardiol.* 2015;36(8):1588-1601. doi:10.1007/s00246-015-

19. Moons P, Budts W, De Geest S. Critique on the conceptualisation of quality of life: A review and evaluation of different conceptual approaches. *Int J Nurs Stud*. 2006;43(7):891-901. doi:10.1016/j.ijnurstu.2006.03.015
20. Bullinger M, Schmidt S, Petersen C, Erhart M, Ravens-Sieberer U. Methodische herausforderungen und potentiale der evaluation gesundheitsbezogener lebensqualität für kinder mit chronischen erkrankungen im medizinischen versorgungssystem. *Med Klin*. 2007;102(9):734-745. doi:10.1007/s00063-007-1092-6
21. Wolfensberger W. Let's hang up "quality of life" as a hopeless term. *Qual life Pers with Disabil Int Perspect issues*. 1994:285-321.
22. WHO. Program of Mental Health: Measuring Quality of Life. WHO/MSA/MNH/PSF/97.4. WHO, Geneva, 1997.
23. Assumpção FB, Kuczynski E, Sprovieri MH, Aranha EMG. Escala de avaliação de qualidade de vida (Augei - Autoquestionnaire qualité de vie enfant imagé) Validade e confiabilidade de uma escala para qualidade de vida em crianças de 4 a 12 anos. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(1):119-127. doi:10.1590/s0004-282x2000000100018
24. Matza LS, Swensen AR, Flood EM, Secnik K, Leidy NK. Assessment of Health-Related Quality of Life in Children: A Review of Conceptual, Methodological, and Regulatory Issues. *Value Heal*. 2004;7(1):79-92. doi:10.1111/j.1524-4733.2004.71273.x
25. Bertolotti J, Marx GC, Hattge Júnior SP, Pellanda LC. Quality of Life and Congenital Heart Disease in Childhood and Adolescence. *Arq Bras Cardiol*. 2013:192-198. doi:10.5935/abc.20130244
26. Solans M, Pane S, Estrada MD, et al. Health-related quality of life measurement in children and adolescents: A systematic review of generic and disease-specific instruments. *Value Heal*. 2008;11(4):742-764. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00293.x
27. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL™ 4.0: Reliability and Validity of the

- Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 Generic Core Scales in Healthy and Patient Populations. *Med Care*. 2001;39(8):800-812. doi:10.1097/00005650-200108000-00006
28. Varni JW, Limbers CA. The PedsQL™ 4.0 generic core scales young adult version: Feasibility, reliability and validity in a university student population. *J Health Psychol*. 2009;14(4):611-622. doi:10.1177/1359105309103580
 29. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL™* 4.0 as a Pediatric Population Health Measure: Feasibility, Reliability, and Validity. *Ambul Pediatr*. 2003;3(6):329-341. doi:10.1367/1539-4409(2003)003<0329:TPAAPP>2.0.CO;2
 30. Ravens-Sieberer U, Gosch A, Rajmil L, et al. KIDSCREEN-52 quality-of-life measure for children and adolescents. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2005;5(3):353-364. doi:10.1586/14737167.5.3.353
 31. Ravens-Sieberer U, Gosch A, Rajmil L, et al. The KIDSCREEN-52 quality of life measure for children and adolescents: Psychometric results from a cross-cultural survey in 13 European countries. *Value Heal*. 2008;11(4):645-658. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00291.x
 32. Raat H, Bonsel GJ, Essink-Bot M-L, Landgraf JM, Gemke RJJ. Reliability and validity of comprehensive health status measures in children: The Child Health Questionnaire in relation to the Health Utilities Index. *J Clin Epidemiol*. 2002;55:67-76. doi:10.1016/S0895-4356(01)00411-5
 33. Raat H, Botterweck AM, Landgraf JM, Hoogeveen WC, Essink-Bot ML. Reliability and validity of the short form of the child health questionnaire for parents (CHQ-PF28) in large random school based and general population samples. *J Epidemiol Community Health*. 2005;59(1):75-82. doi:10.1136/jech.2003.012914
 34. Uzark K, Jones K, Burwinkle TM, Varni JW. The Pediatric Quality of Life Inventory™ in children with heart disease. *Prog Pediatr Cardiol*. 2003;18(2):141-149. doi:10.1016/S1058-9813(03)00087-0

35. Idorn L, Jensen AS, Juul K, et al. Quality of life and cognitive function in Fontan patients, a population-based study. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):3230-3235. doi:10.1016/j.ijcard.2013.04.008
36. Solans M, Pane S, Estrada MD, et al. Health-related quality of life measurement in children and adolescents: A systematic review of generic and disease-specific instruments. *Value Heal.* 2008;11(4):742-764. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00293.x
37. Marino BS, Tomlinson RS, Drotar D, et al. Quality-of-life concerns differ among patients, parents, and medical providers in children and adolescents with congenital and acquired heart disease. *Pediatrics.* 2009;123(4):2-5. doi:10.1542/peds.2008-2572
38. Krol Y, Grootenhuis MA, Destrée-Vonk A, Lubbers LJ, Koopman HM, Last BF. Health related quality of life in children with congenital heart disease. *Psychol Heal.* 2003;18(2):251-260. doi:10.1080/0887044021000058076
39. Uzark K, Jones K, Slusher J, Limbers CA, Burwinkle TM, Varni JW. Quality of life in children with heart disease as perceived by children and parents. *Pediatrics.* 2008;121(5). doi:10.1542/peds.2006-3778
40. Karsdorp PA, Everaerd W, Kindt M, Mulder BJM. Psychological and Cognitive Functioning in Children and Adolescents with Congenital Heart Disease: A Meta-Analysis. *J Pediatr Psychol.* 2006;32(5):527-541. doi:10.1093/jpepsy/jsl047
41. PH. W. Appreciating the consequences of disease: the international classification of impairments, disabilities, and handicaps. *WHO chron.* 1980;34(10):376-380.
42. Myers J, Arena R, Dewey F, et al. A cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2008;156(6):1177-1183. doi:10.1016/j.ahj.2008.07.010
43. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation.*

2016;133(24):e694-e711. doi:10.1161/CIR.0000000000000406

44. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31(23):2915-2957. doi:10.1093/eurheartj/ehq249
45. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhoshn JA, et al. *2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. Vol 139.; 2019. doi:10.1161/CIR.0000000000000603
46. Baumgartner H, De Backer J, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2020:1-83. doi:10.1093/eurheartj/ehaa554
47. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY SW and WB. *Principles of Exercise Testing and Interpretation: Pathophysiology and Clinical Applications*. Vol 14.; 2005. doi:10.1097/00005768-200007000-00030
48. Shachar G Ben, Fuhrman BP, Wang Y, Lucas R V., Lock JF. Rest and exercise hemodynamics after fontan procedure. *Am J Cardiol*. 1981;47:432. doi:10.1016/0002-9149(81)90802-X
49. Rhodes J, Tikkanen AU, Jenkins KJ. Exercise testing and training in children with congenital heart disease. *Circulation*. 2010;122(19):1957-1967. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958025
50. Takken T, Bongers BC, Van Brussel M, Haapala EA, Hulzebos EHJ. Cardiopulmonary exercise testing in pediatrics. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:S123-S128. doi:10.1513/AnnalsATS.201611-912FR
51. Harkel ADJ Ten, Takken T, Van Osch-Gevers M, Helbing WA. Normal values for cardiopulmonary exercise testing in children. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18(1):48-54. doi:10.1097/HJR.0b013e32833cca4d
52. Cooper DM, Weiler-Ravell D, Whipp BJ, Wasserman K. Aerobic parameters of exercise as a function of body size during growth in children. *J Appl Physiol*. 1984;56(3):628-634. doi:10.1152/jappl.1984.56.3.628

53. Blais S, Berbari J, Counil F-P, Dallaire F. A Systematic Review of Reference Values in Pediatric Cardiopulmonary Exercise Testing. *Pediatr Cardiol.* 2015;36(8):1553-1564. doi:10.1007/s00246-015-1205-6
54. van Brussel M, Helders PJ., Akkerman M, Bongers BC, Hulzebos EHJ, Takken T. Oxygen Uptake Efficiency Slope in Healthy Children. *Pediatr Exerc Sci.* 2016;22(3):431-441. doi:10.1123/pes.22.3.431
55. Paridon SM. Clinical Stress Testing in the Pediatric Age Group: A Statement From the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth. *Circulation.* 2006;113(15):1905-1920. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174375
56. Heberden W. Some accounts of a disorder of the chest. *Med Trans Coll Physician.* 1772;2(59).
57. CH P. An Inquiry into the Symptoms and Causes of Syncope Anginosa Commonly Called Angina Pectoris. *Caldwell and Davis.* 1799.
58. Levine SA LB. Armchair treatment of acute coronary thrombosis. *JAMA.* 1952;148(1365).
59. Saltin B, Bloomquist G, Mitchell JH et al. Response to exercise after bedrest and after training. *Circulation.* 1968;38(Supl VII):1-78.
60. H H. Exercise therapy in coronary disease. *Bull NY Acad Med.* 1968;44:1028-1047.
61. Longmuir PE, Brothers JA, de Ferranti SD, et al. Promotion of Physical Activity for Children and Adults With Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127(21):2147-2159. doi:10.1161/CIR.0b013e318293688f
62. T Takken, A Giardini, T Reybrouck, M Gewillig, HH Hövels-Gürich, PE Longmuir, BW McCrindle SP and A, Hager. Recommendations for physical activity, recreation sport, and exercise training in paediatric patients with congenital heart disease: a report from the Exercise, Basic & Translational Research Section of the European Association of Cardiovascular

Preventio. 2012. doi:10.1177/1741826711420000

63. Calzolari A, Turchetta A, Biondi G, et al. Rehabilitation of children after total correction of tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol.* 1990;28(2):151-158. doi:10.1016/0167-5273(90)90055-A
64. Balfour IC, Drimmer AM, Nouri S, Pennington DG, Hemkens CL, Harvey LL. Pediatric cardiac rehabilitation. *Am J Dis Child.* 1991;145(6):627-630.
65. Tikkanen AU, Rodriguez Oyaga A, Riañ OA, Maroto E, Rhodes J. Paediatric cardiac rehabilitation in congenital heart disease: a systematic review. *Cardiol Young.* 2012;22:241-250. doi:10.1017/S1047951111002010
66. Ana Ubeda Tikkanen#1, Alexander R Opatowsky#2, Ami B Bhatt3 MJL, Rhodes5 and J. Physical Activity is Associated with Improved Aerobic Exercise Capacity over Time in Adults with Congenital Heart Disease. 2014;168(5). doi:10.1016/j.ijcard.2013.07.177.Physical
67. Wittekind S, Mays W, Gerdes Y, et al. A Novel Mechanism for Improved Exercise Performance in Pediatric Fontan Patients After Cardiac Rehabilitation. *Pediatr Cardiol.* 2018;39(5):1023-1030. doi:10.1007/s00246-018-1854-3
68. Dulfer K, Duppen N, Blom NA, et al. Effects of exercise training on behavioral and emotional problems in adolescents with tetralogy of Fallot or a Fontan circulation: A randomized controlled trial. *Int J Cardiol.* 2014;172(3):e425-e427. doi:10.1016/j.ijcard.2013.12.244
69. Singh TP, Curran TJ, Rhodes J. Cardiac rehabilitation improves heart rate recovery following peak exercise in children with repaired congenital heart disease. *Pediatr Cardiol.* 2007;28(4):276-279. doi:10.1007/s00246-006-0114-0
70. Dedieu N, Fernández L, Garrido-Lestache E, Sánchez I, Jesus Lamas M. Effects of a Cardiac Rehabilitation Program in Patients with Congenital Heart Disease. *Open J Intern Med.* 2014;04(01):22-27. doi:10.4236/ojim.2014.41004

71. Sarno LA, Misra A, Siddeek H, Kheiwa A, Kobayashi D. Cardiac Rehabilitation for Adults and Adolescents with Congenital Heart Disease: EXTENDING beyond the TYPICAL PATIENT POPULATION. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020;40(1):E1-E4. doi:10.1097/HCR.0000000000000482
72. Duppen N, Geerdink LM, Kuipers IM, et al. Regional ventricular performance and exercise training in children and young adults after repair of tetralogy of fallot: Randomized controlled pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8(4):1-8. doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002006
73. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, et al. Core Components of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Programs: 2007 Update. *Circulation.* 2007;115(20):2675-2682. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.180945
74. Holloway TM, Chessesex C, Grace SL, Oechslin E, Spriet LL, Kovacs AH. A call for adult congenital heart disease patient participation in cardiac rehabilitation. *Int J Cardiol.* 2011;150(3):345-346. doi:10.1016/j.ijcard.2011.05.031
75. Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. *Epidemiology.* 2007;18(6):805-835. doi:10.1097/EDE.0b013e3181577511
76. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandembroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(4):344-349. doi:10.1016/j.jclinepi.2007.11.008
77. Arós F, Boraita A, Alegría E, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en pruebas de esfuerzo. *Soc española Cardiol.* 2015:1063-1094.
78. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: A height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr.* 1978;93(1):62-66. doi:10.1016/S0022-

3476(78)80601-5

79. Carrascosa A, Yeste D, Moreno-Galdó A, et al. Pubertal growth of 1,453 healthy children according to age at pubertal growth spurt onset. The Barcelona longitudinal growth study. *An Pediatr.* 2018;89(3):144-152. doi:10.1016/j.anpedi.2017.11.018
80. Carrascosa A, Yeste D, Moreno-Galdó A, et al. Body mass index and triponderal mass index of 1,453 healthy non-obese, non-undernourished millennial children. The Barcelona longitudinal growth study. *An Pediatr.* 2018;89(3):137-143. doi:10.1016/j.anpedi.2017.12.016
81. Godfrey S, Davies CT, Wozniak E, Barnes CA. Cardio-respiratory response to exercise in normal children. *Clin Sci.* 1971;40(5):419-431. doi:10.1042/CS0400419
82. Nixon PA, Orenstein DM. State of the Art Review - Exercise Testing in Children. 1988;122:107-122.
83. Crapo O, Hankinson JL, Irvin C, et al. Standardization of spirometry: 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(3):1107-1136. doi:10.1164/ajrccm.152.3.7663792
84. Graham BL, Steenbruggen I, Barjaktarevic IZ, et al. Standardization of spirometry 2019 update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(8):E70-E88. doi:10.1164/rccm.201908-1590ST
85. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. *Principles of Exercise Testing and Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications: Fifth Edition.*; 2011. doi:10.1097/00024382-200014010-00017
86. Zapletal A, Paul T, Samánek M. [Significance of contemporary methods of lung function testing for the detection of airway obstruction in children and adolescents (author's transl)]. *Z Erkr Atmungsorgane.* 1977;149(3):343-371. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/613549>.
87. Bongers BC, van Brussel M, Hulzebos HJ et al. *Pediatric Norms for Cardiopulmonary Exercise Testing. In Relation to Sex and Age.* 2nd editio.

Hertogenbosch: Uitgeverij BOXpress; 2014.

88. Cooper DM, Weiler Ravell D. Gas exchange response to exercise in children. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129(2 SUPPL.).
89. Al CET. Growth-related Changes in Oxygen Uptake and A \. 1980.
90. Baba R. "Oxygen Uptake Efficjenq" Slop'e: A 'New Index of Cardiorespiratory .,FuntitJonal Reserve Derived From the Relation Between Oxygen Uptake and Minute Ventilation During Incremental Exercise. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(15):1567-1572. doi:10.1016/S0735-1097(96)00412-3
91. Hollenberg M, Tager IB. Oxygen uptake efficiency slope: An index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(1):194-201. doi:10.1016/S0735-1097(00)00691-4
92. Kaafarani M, Schroer C, Takken T. Reference values for blood pressure response to cycle ergometry in the first two decades of life: Comparison with patients with a repaired coarctation of the aorta. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017;15(12):945-951. doi:10.1080/14779072.2017.1385392
93. Herdman M, Badia X, Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Atención Primaria*. 2001;28(6):425-429. doi:10.1016/s0212-6567(01)70406-4
94. Wille N, Badia X, Bonsel G, et al. Development of the EQ-5D-Y: A child-friendly version of the EQ-5D. *Qual Life Res*. 2010;19(6):875-886. doi:10.1007/s11136-010-9648-y
95. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis*. 1969;99(5):696-702. doi:10.1164/arrd.1969.99.5.696
96. Issues S, Test MW, Equipment R, Preparation P. American Thoracic Society ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test.

2002;166:111-117. doi:10.1164/rccm.166/1/111

97. American College of Sports Medicine. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 10th ed. Wolters Kluwer; 2017. <https://shop.lww.com/ACSM-s-Guidelines-for-Exercise-Testing-and-Prescription/p/9781496339065>.
98. Rhodes J, Ubeda Tikkanen A, Jenkins KJ. Exercise Testing and Training in Children With Congenital Heart Disease. *Circulation*. 2010;122(19):1957-1967. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958025
99. García-Cuenllas L, del Campo Bujedo F, Centeno Garrido MA, et al. Protocolo de rehabilitación cardiorrespiratoria en pacientes con cardiopatías congénitas. *Med*. 2017;12(45):2713-2721. doi:10.1016/j.med.2017.11.002
100. Skinner JS, McLellan TH. The Transition from Aerobic to Anaerobic Metabolism. *Res Q Exerc Sport*. 1980;51(1):234-248. doi:10.1080/02701367.1980.10609285
101. Laohachai K, Winlaw D, Selvadurai H, et al. Inspiratory muscle training is associated with improved inspiratory muscle strength, resting cardiac output, and the ventilatory efficiency of exercise in patients with a fontan circulation. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8):1-12. doi:10.1161/JAHA.117.005750
102. Hill K, Cecins NM, Eastwood PR, Jenkins SC. Inspiratory muscle training for patients with chronic obstructive pulmonary disease: A practical guide for clinicians. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(9):1466-1470. doi:10.1016/j.apmr.2010.06.010
103. Ferrer-Sargues FJ, Peiró-Molina E, Salvador-Coloma P, et al. Cardiopulmonary Rehabilitation Improves Respiratory Muscle Function and Functional Capacity in Children with Congenital Heart Disease. A Prospective Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(12). doi:10.3390/ijerph17124328
104. Meyer M, Brudy L, García-Cuenllas L, et al. Current state of home-based

- exercise interventions in patients with congenital heart disease: A systematic review. *Heart*. 2019. doi:10.1136/heartjnl-2019-315680
105. Rhodes J, Curran TJ, Camil L, et al. Impact of Cardiac Rehabilitation on the Exercise Function of Children With Serious Congenital Heart Disease. 2005;116(6). doi:10.1542/peds.2004-2697
 106. Dhand, N. K., & Khatkar MS. Statulator: An online statistical calculator. Sample Size Calculator for Comparing Two Paired Means. <http://statulator.com/SampleSize/ss2PM.html>. Published 2014. Accessed April 25, 2017.
 107. Bongers B, Hulzebos H, Blank A, van Brussel M, Takken T. The oxygen uptake efficiency slope in children with congenital heart disease: construct and group validity. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18(3):384-392. doi:10.1177/1741826710389390
 108. Bongers T. Pediatric exercise testing. 2013;6(1):107-109. doi:10.1097/00001573-199102000-00017
 109. Wagenmakers EJ, Farrell S. AIC model selection using Akaike weights. *Psychon Bull Rev*. 2004;11(1):192-196. doi:10.3758/BF03206482
 110. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Autom Control*. 1974;19(6):716-723. doi:10.1109/TAC.1974.1100705
 111. Cole TJ. Fitting Smoothed Centile Curves to Reference Data. *J R Stat Soc Ser A (Statistics Soc)*. 1988;151(3):385. doi:10.2307/2982992
 112. Fenton TR, Sauve RS. Using the LMS method to calculate z-scores for the Fenton preterm infant growth chart. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61(12):1380-1385. doi:10.1038/sj.ejcn.1602667
 113. Martinez-Millana A, Hulst JM, Boon M, et al. Optimisation of children z-score calculation based on new statistical techniques. *PLoS One*. 2018;13(12):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0208362
 114. Flegal KM, Cole TJ. Construction of LMS parameters for the Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts. *Natl Health Stat*

Report. 2013;(63):1-4.

115. Winkler C, Linden K, Mayr A, et al. RefCurv: A Software for the Construction of Pediatric Reference Curves. 2019. <http://arxiv.org/abs/1901.09775>.
116. Heinzmann-Filho JP, Vidal PCV, Jones MH, Donadio MVF. Normal values for respiratory muscle strength in healthy preschoolers and school children. *Respir Med.* 2012;106(12):1639-1646. doi:10.1016/j.rmed.2012.08.015
117. K Wasserman, J Hansen, D Sue, W Stringer BW. *Principles of Exercise Testing and Interpretation 5th Edition.* 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA.; 2012.
118. Rowland TW. "Normalizing" Maximal Oxygen Uptake, or the Search for the Holy Grail (Per Kg). Rowland TW, ed. *Pediatr Exerc Sci.* 1991;3(2):95-102. doi:10.1123/pes.3.2.95
119. Nevill AM, Bate S, Holder RL. Modeling physiological and anthropometric variables known to vary with body size and other confounding variables. *Yearb Phys Anthropol.* 2005;48:141-153. doi:10.1002/ajpa.20356
120. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: Comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation.* 2005;112(6):828-835. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529800
121. Udholm S, Aldweib N, Hjortdal VE, Veldtman GR. Prognostic power of cardiopulmonary exercise testing in Fontan patients: a systematic review. *Open Hear.* 2018;5(1):e000812. doi:10.1136/openhrt-2018-000812
122. Giardini A, Specchia S, Tacy TA, et al. Usefulness of Cardiopulmonary Exercise to Predict Long-Term Prognosis in Adults With Repaired Tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol.* 2007;99(10):1462-1467. doi:10.1016/j.amjcard.2006.12.076
123. Samos F, Fuenmayor G, Hossri C, et al. Exercise Capacity Long-Term after Arterial Switch Operation for Transposition of the Great Arteries. *Congenit Heart Dis.* 2016;11(2):155-159. doi:10.1111/chd.12303

124. McBride M, Binder T, Paridon S. Safety and feasibility of inpatient exercise training in pediatric heart failure: preliminary report. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2007;27:219-222.
125. Pavy B, Iliou MC, Meurin P, Tabet JY, Corone S. Safety of exercise training for cardiac patients: Results of the french registry of complications during cardiac rehabilitation. *Arch Intern Med.* 2006;166(21):2329-2334. doi:10.1001/archinte.166.21.2329
126. Rhodes J, Curran TJ, Camil L, et al. Sustained Effects of Cardiac Rehabilitation in Children With Serious Congenital Heart Disease. 2006. doi:10.1542/peds.2006-0264
127. Duppen N, Takken T, Hopman MTE, et al. Systematic review of the effects of physical exercise training programmes in children and young adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):1779-1787. doi:10.1016/j.ijcard.2013.05.086
128. Gomes-Neto M, Saquetto MB, da Silva e Silva CM, Conceição CS, Carvalho VO. Impact of Exercise Training in Aerobic Capacity and Pulmonary Function in Children and Adolescents After Congenital Heart Disease Surgery: A Systematic Review with Meta-analysis. *Pediatr Cardiol.* 2016;37(2):217-224. doi:10.1007/s00246-015-1270-x
129. Gauthier N, Curran T, O'Neill JA, Alexander ME, Rhodes J. Establishing a Comprehensive Pediatric Cardiac Fitness and Rehabilitation Program for Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol.* 2020;(0123456789). doi:10.1007/s00246-020-02413-z
130. Vargas-Pinilla OC, Alfonso-Mantilla JI. Rehabilitación cardiaca en pediatría: ¿qué dice la evidencia? *Rev la Fac Med.* 2017;65(1):121-127. doi:10.15446/revfacmed.v65n1.56780
131. Gomes-Neto M, Saquetto MB, da Silva e Silva CM, Conceição CS, Carvalho VO. Impact of Exercise Training in Aerobic Capacity and Pulmonary Function in Children and Adolescents After Congenital Heart Disease Surgery: A Systematic Review with Meta-analysis. *Pediatr Cardiol.*

2016;37(2):217-224. doi:10.1007/s00246-015-1270-x

132. Amiard V, Jullien H, Nassif D, Bach V, Maingourd Y, Ahmaidi S. Effects of home-based training at dyspnea threshold in children surgically repaired for congenital heart disease. *Congenit Heart Dis.* 2008;3(3):191-199. doi:10.1111/j.1747-0803.2008.00191.x
133. Dulfer K, Duppen N, Kuipers IM, et al. Aerobic exercise influences quality of life of children and youngsters with congenital heart disease: A randomized controlled trial. *J Adolesc Heal.* 2014;55(1):65-72. doi:10.1016/j.jadohealth.2013.12.010
134. Alonso-Gonzalez R, Borgia F, Diller GP, et al. Abnormal lung function in adults with congenital heart disease: Prevalence, relation to cardiac anatomy, and association with survival. *Circulation.* 2013;127(8):882-890. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126755
135. Lewis MI, Belman MJ. Nutrition and the respiratory muscles. *Clin Chest Med.* 1988;9(2):337-348. <https://europepmc.org/article/med/3292132>. Accessed October 8, 2020.
136. Pianosi PT, Johnson JN, Turchetta A, Johnson BD. Pulmonary function and ventilatory limitation to exercise in congenital heart disease. *Congenit Heart Dis.* 2009;4(1):2-11. doi:10.1111/j.1747-0803.2008.00244.x
137. Moalla W, Maingourd Y, Gauthier R, Cahalin LP, Tabka Z, Ahmaidi S. Effect of exercise training on respiratory muscle oxygenation in children with congenital heart disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2006;13(4):604-611. doi:10.1097/01.hjr.0000201515.59085.69
138. Moalla W, Elloumi M, Chamari K, et al. Training effects on peripheral muscle oxygenation and performance in children with congenital heart diseases. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2012;37(4):621-630. doi:10.1139/H2012-036
139. Fredriksen PM, Kahrs N, Blaasvaer S, Sigurdson E GO, Roeksund O, Norgaard G, Vik JT, Soerbye O, Ingjer F TE. Effect of physical training in children and adolescents with congenital heart disease. *Cardiol Young.*

- 2000;10(2):107-114. doi:10.1017/S1047951100006557
140. Opotowsky AR, Rhodes J, Landzberg MJ, et al. A Randomized Trial Comparing Cardiac Rehabilitation to Standard of Care for Adults With Congenital Heart Disease. *World J Pediatr Congenit Hear Surg.* 2018;9(2):185-193. doi:10.1177/2150135117752123
 141. Bartels B, de Groot JF, Terwee CB. The Six-Minute Walk Test in Chronic Pediatric Conditions: A Systematic Review of Measurement Properties. *Phys Ther.* 2013;93(4):529-541. doi:10.2522/ptj.20120210
 142. Bohannon RW, Crouch R. Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. *J Eval Clin Pract.* 2017;23(2):377-381. doi:10.1111/jep.12629
 143. Rhodes J, Curran TJ, Camil L, et al. Impact of cardiac rehabilitation on the exercise function of children with serious congenital heart disease. *Pediatrics.* 2005;116(6):1339-1345. doi:10.1542/peds.2004-2697
 144. Moalla W, Gauthier R, Maingourd Y, Ahmaidi S. Six-minute walking test to assess exercise tolerance and cardiorespiratory responses during training program in children with congenital heart disease. *Int J Sports Med.* 2005;26(9):756-762. doi:10.1055/s-2004-830558
 145. Wu FM, Opotowsky AR, Denhoff ER, et al. A Pilot Study of Inspiratory Muscle Training to Improve Exercise Capacity in Patients with Fontan Physiology. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;30(4):462-469. doi:10.1053/j.semtcvs.2018.07.014
 146. Feltez G, Coronel CC, Pellanda LC, Lukrafka JL. Exercise Capacity in Children and Adolescents with Corrected Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol.* 2015;36(5):1075-1082. doi:10.1007/s00246-015-1129-1
 147. M. S, H. R, C. M, et al. Cardiopulmonary exercise testing before and after lung and heart-lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(4):1277-1283. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L29202567%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn>

=1073449X&id=doi:&atitle=Cardiopulmonary+exercise+testing+before+and+after+lung+and+heart-lung+transplantation&stitle=Am.

148. Greutmann M, Le TL, Tobler D, et al. Generalised muscle weakness in young adults with congenital heart disease. *Heart*. 2011;97(14):1164-1168. doi:10.1136/hrt.2010.213579
149. Lötters F, van Tol B, Kwakkel G, Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: A meta-analysis. *Eur Respir J*. 2002;20(3):570-576. doi:10.1183/09031936.02.00237402
150. Gosselink R, De Vos J, Van Den Heuvel SP, Segers J, Decramer M, Kwakkel G. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: What is the evidence? *Eur Respir J*. 2011;37(2):416-425. doi:10.1183/09031936.00031810
151. Fritz C, Müller J, Oberhoffer R, Ewert P, Hager A. Inspiratory muscle training did not improve exercise capacity and lung function in adult patients with Fontan circulation: A randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2020;305:50-55. doi:10.1016/j.ijcard.2020.01.015
152. Witzel C, Sreeram N, Coburger S, Schickendantz S, Brockmeier K, Schoenau E. Outcome of muscle and bone development in congenital heart disease. *Eur J Pediatr*. 2006;165(3):168-174. doi:10.1007/s00431-005-0030-y
153. Kröönström LA, Johansson L, Zetterström AK, Dellborg M, Eriksson P, Cider Å. Muscle function in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2014;170(3):358-363. doi:10.1016/j.ijcard.2013.11.014
154. Fricke O, Witzel C, Schickendantz S, Sreeram N, Brockmeier K, Schoenau E. Mechanographic characteristics of adolescents and young adults with congenital heart disease. *Eur J Pediatr*. 2008;167(3):331-336. doi:10.1007/s00431-007-0495-y
155. Artero EG, Lee D, Lavie CJ, et al. Effects of muscular strength on 1. Artero EG, Lee D, Lavie CJ, España-Romero V, Sui X, Church TS, et al. Effects of muscular strength on cardiovascular risk factors and prognosis. *J*

- Cardiopulm Rehabil [Internet]. 2012;32(6):351–8. Available from: [https://. J Cardiopulm Rehabil. 2012;32\(6\):351-358. doi:10.1097/HCR.0b013e3182642688](https://doi.org/10.1097/HCR.0b013e3182642688).Effects
156. Moalla W, Dupont G, Costes F, Gauthier R, Maingourd Y, Ahmaidi S. Performance and muscle oxygenation during isometric exercise and recovery in children with congenital heart diseases. *Int J Sports Med.* 2006;27(11):864-869. doi:10.1055/s-2006-923787
157. Mezzani A, Corrà U, Giannuzzi P. Central adaptations to exercise training in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev.* 2008;13(1):13-20. doi:10.1007/s10741-007-9053-y
158. Brassard P, Poirier P, Martin J, et al. Impact of exercise training on muscle function and ergoreflex in Fontan patients: A pilot study. *Int J Cardiol.* 2006;107(1):85-94. doi:10.1016/j.ijcard.2005.02.038
159. Small C. *Kinetic Control – The Management of Uncontrolled Movement.* Vol 14.; 2013. doi:10.1016/j.ptsp.2012.09.001
160. Neshteruk CD, Nezami BT, Nino-Tapias G, Davison KK, Ward DS. The influence of fathers on children’s physical activity: A review of the literature from 2009 to 2015. *Prev Med (Baltim).* 2017;102:12-19. doi:10.1016/j.ypped.2017.06.027
161. Dua JS, Cooper AR, Fox KR, Graham Stuart A. Exercise training in adults with congenital heart disease: Feasibility and benefits. *Int J Cardiol.* 2010;138(2):196-205. doi:10.1016/j.ijcard.2009.01.038
162. Wenstrom KD. Cardiac Disease. *Protoc High-Risk Pregnancies An Evidence-Based Approach Sixth Ed.* 2015:128-138. doi:10.1002/9781119001256.ch15
163. Moola F, Faulkner GEJ, Kirsh JA, Kilburn J. Physical activity and sport participation in youth with congenital heart disease: Perceptions of children and parents. *Adapt Phys Act Q.* 2008;25(1):49-70. doi:10.1123/apaq.25.1.49
164. Moola F, Fusco C, Kirsh JA. The perceptions of caregivers toward physical

- activity and health in youth with congenital heart disease. *Qual Health Res.* 2011;21(2):278-291. doi:10.1177/1049732310384119
165. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress: Relationship with exercise and training. *Sport Med.* 2006;36(4):327-358. doi:10.2165/00007256-200636040-00004
166. Gorostiaga EM, Navarro-Amézqueta I, Calbet JAL, et al. Energy Metabolism during Repeated Sets of Leg Press Exercise Leading to Failure or Not. Garatachea N, ed. *PLoS One.* 2012;7(7):e40621. doi:10.1371/journal.pone.0040621
167. Pechlivanis A, Kostidis S, Saraslanidis P, et al. ¹H NMR-based metabonomic investigation of the effect of two different exercise sessions on the metabolic fingerprint of human urine. *J Proteome Res.* 2010;9(12):6405-6416. doi:10.1021/pr100684t
168. Duft RG, Castro A, Chacon-Mikahil MPT, Cavaglieri CR. Metabolomics and Exercise: possibilities and perspectives. *Mot Rev Educ Física.* 2017;23(2). doi:10.1590/s1980-6574201700020010
169. Heaney LM, Deighton K, Suzuki T. Non-targeted metabolomics in sport and exercise science. *J Sports Sci.* 2019;37(9):959-967. doi:10.1080/02640414.2017.1305122
170. Manaf FA, Lawler NG, Peiffer JJ, et al. Characterizing the plasma metabolome during and following a maximal exercise cycling test. *J Appl Physiol.* 2018;125(4):1193-1203. doi:10.1152/jappphysiol.00499.2018
171. Lau CHE, Siskos AP, Maitre L, et al. Determinants of the urinary and serum metabolome in children from six European populations. *BMC Med.* 2018;16(1):1-19. doi:10.1186/s12916-018-1190-8
172. McGlory C, Devries MC, Phillips SM. Skeletal muscle and resistance exercise training; The role of protein synthesis in recovery and remodeling. *J Appl Physiol.* 2017;122(3):541-548. doi:10.1152/jappphysiol.00613.2016
173. Ferraro E, Giammarioli AM, Chiandotto S, Spoletini I, Rosano G. Exercise-induced skeletal muscle remodeling and metabolic adaptation: Redox

- signaling and role of autophagy. *Antioxidants Redox Signal.* 2014;21(1):154-176. doi:10.1089/ars.2013.5773
174. Katsyuba E, Auwerx J. Modulating NAD + metabolism, from bench to bedside . *EMBO J.* 2017;36(18):2670-2683. doi:10.15252/emj.201797135
175. Joisten N, Kummerhoff F, Koliymitra C, et al. Exercise and the Kynurenine pathway: Current state of knowledge and results from a randomized cross-over study comparing acute effects of endurance and resistance training. *Exerc Immunol Rev.* 2020;26(January):24-42.
176. Strasser B, Geiger D, Schauer M, Gatterer H, Burtscher M, Fuchs D. Effects of exhaustive aerobic exercise on tryptophan-kynurenine metabolism in trained athletes. *PLoS One.* 2016;11(4). doi:10.1371/journal.pone.0153617
177. Sprenger H, Jacobs C, Nain M, et al. Enhanced release of cytokines, interleukin-2 receptors, and neopterin after long-distance running. *Clin Immunol Immunopathol.* 1992;63(2):188-195. doi:10.1016/0090-1229(92)90012-D

Anexos

“Nunca he usado citas, siempre he pensado que hacia falta demasiada energía para corroborar la fuente original”

- *Michael Jordan.*

8. Anexos

Anexo 1.

Análisis UHPLC-MS

Las muestras de orina se descongelaron a temperatura ambiente en hielo, se homogeneizaron (Vortex, 10 s) y se centrifugaron a 10,000 g (4 ° C, 10 min). Luego, se retuvieron 100 µl de sobrenadante y se agregaron 300 µl de H₂O (0.1% v / v HCCOH). Las muestras se homogeneizaron (Vortex, 10 s) y se centrifugaron a 10,000 g (4 ° C, 10 min). Se transfirió un total de 100 µl de sobrenadante a una placa de 96 pocillos donde a cada muestra se le añadió 5 µl de una solución estándar interna que contenía fenilalanina-D5 (Cambridge Isotopes lab. Inc., Andover, EE.UU.), Cafeína-D9 (Toronto Research Chemicals, Toronto, Canadá), leucina encefalina (Sigma-Aldrich, Madrid, España) y reserpina (Sigma-Aldrich) en H₂O:CH₃OH (1:1, 0.1% v/v HCOOH) (concentración final 1 µM). Los blancos se prepararon reemplazando la orina con agua MilliQ. Se preparó una muestra de control de calidad (QC) mezclando 5 µl de cada muestra. La selección de iones precursor para la adquisición de espectros MS/MS se llevó a cabo mediante dos procedimientos. El primero se basa en la inyección de la muestra QC, se analizan los datos y se genera una tabla de picos con las señales detectadas no asignadas a señales no informativas (p.ej. contaminantes, plastificantes, etc), generando así una lista de inclusión con los iones precursores (m/z) a fragmentar. Las llamadas listas de inclusión incluyen la relación m/z y los tiempos de retención de iones específicos para su identificación. De hecho, la lista de inclusión permite la selección de iones precursores de metabolitos para su identificación y se genera durante el acondicionamiento del sistema gracias a la inyección de QC (Hao et al., 2018; Ten-Doménech et al. 2020). El segundo procedimiento incluye el análisis iterativo de una muestra QC, y la selección de iones precursores basados en la intensidad absoluta, registrando un máximo de 10 espectros MS/MS por ciclo (survey scan) y un máximo de 2 espectros por cada ion precursor seleccionado en ventanas de elución de 0.1 min.

El análisis de las muestras se llevó a cabo mediante cromatografía de fase reversa utilizando una columna Acquity BEH C18 (100 × 2.1 mm, 1.7 μm, Waters, Elstree, Reino Unido) en un cromatógrafo Agilent 1290 Infinity UPLC (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EE. UU.). Las temperaturas del inyector automático y de la columna se ajustaron a 4 °C y 55 °C, respectivamente, y el volumen de inyección utilizado fue de 4 μl. El gradiente de elución se realizó a un caudal de 400 μl/min de la siguiente manera: condiciones iniciales del 98% de la fase móvil A (H₂O, 0.1% v/v HCOOH) seguido de un gradiente lineal del 2 al 20% de la fase móvil B (CH₃CN, 0.1% v/v HCOOH) en 3.5 min y de 20 a 95% B en 4 min. La composición (95% B) se mantuvo durante 1 minuto y luego se usó un gradiente lineal de 0.1 minutos para volver a las condiciones iniciales, que se mantuvieron durante 2.4 minutos adicionales. La limpieza del sistema de inyección se realizó usando H₂O:CH₃CN (1:1) para reducir la contaminación cruzada entre inyecciones sucesivas.

Para la detección se utilizó un espectrómetro de tipo cuadrupolo-tiempo de vuelo (QTOF) Agilent 6550 e ionización por electrospray en modo positivo (ESI+). Los espectros de MS se registraron en el rango entre 100 y 1700 m/z utilizando una frecuencia de análisis de 5 Hz y los siguientes parámetros: gas T, 200 ° C; gas de secado, 14 l/min; nebulizador, 37 psi; sheath gas T, 350 ° C; flujo de gas de la envoltura, 11 l/min. Para aumentar la exactitud de masa durante el análisis de las muestras, se llevó a cabo una recalibración automática de los espectros de MS mediante el uso de patrones de introducidos directamente en la fuente a través de una válvula de referencia y utilizando 149.02332 (anhídrido ftálico), 121.050873 (purina) y 922.009798 (HP-0921) m/z como referencias.

El análisis de las muestras incluyó el análisis de 72 muestras de orina, blancos y muestras de control de calidad (QC, quality control). Se preparó un extracto en blanco siguiendo el mismo procedimiento descrito para las muestras de orina, reemplazando la orina por agua y se preparó una muestra de control de calidad homogeneizando 20 μL de cada extracto de muestra de orina.

Generación de la tabla de picos y anotación

La generación de la tabla de picos se llevó a cabo utilizando el software XCMS. El método centWave se utilizó para la detección de picos con los siguientes parámetros: precisión de masa, 20 ppm; ancho del pico, (5,25); snthresh, 12; prefiltro, (5,3000). Se seleccionó una diferencia mínima en m/z de 7,5 mDa para los picos superpuestos. Los valores m/z ponderados por intensidad de cada característica se calcularon utilizando la función wMean. Los límites máximos utilizados para la integración se seleccionaron a partir de puntos de corte observados en la segunda derivada del cromatograma extraído. La agrupación antes y después de la corrección del tiempo de retención (RT) se realizó utilizando el método nearest y 9 s como argumento rtCheck. Finalmente, los puntos de datos faltantes se llenaron reintegrando los archivos de datos sin procesar en las regiones de los picos faltantes utilizando el método fillPeaks. El paquete XCMS CAMERA [13] se utilizó para la identificación de pseudoespectros basándose en el análisis de la forma de los picos, la información isotópica y la correlación de intensidad entre las muestras. Cada conjunto de datos se procesó con funciones CAMERA en el siguiente orden: xsAnnotate, groupFWHM, findIsotopes, groupCorr y findAdducts utilizando parámetros estándar. La identificación y eliminación de características no informativas se realizó para cada conjunto de muestras de forma independiente. La anotación de metabolitos se llevó a cabo haciendo coincidir los espectros MS2 adquiridos experimentalmente con dos bases de datos MS2: (i) un conjunto de 241,952 espectros MS2 experimentales y calculados de metabolitos incluidos en el HMDB sin preselección de resolución MS o energía de colisión, y 25,653 espectros MS2 de 8945 metabolitos de la base de datos METLIN; y (ii) LipidBlast [11], una colección de bibliotecas espectrales in silico ESI MS2 para la identificación de especies lipídicas neutras y polares desarrolladas a partir de fragmentaciones teóricas, fragmentaciones experimentales conocidas e información de abundancia de espectros MS2.

Las variables de UHPLC-MS se clasificaron como "informativas" y se retuvieron para un análisis posterior si se cumplían las siguientes condiciones: (i) la relación entre los valores medios en QC y el valor máximo en espacios en blanco era mayor que 9; y (ii) desviación estándar relativa de QC < 20% después de la corrección del efecto del lote. Alineación de la tabla de picos usando el tiempo

de retención y tolerancias m/z de 0.15 y 75 mDa, respectivamente, y la limpieza de datos dejó 7428 variables UHPLC-MS para un análisis de datos adicional. La energía de colisión se ajustó a 20 V, y se seleccionó la fragmentación MS2 con una selección automática de cinco iones precursores por ciclo y una ventana de exclusión de 0.15 min después de dos selecciones consecutivas del mismo precursor. Las condiciones seleccionadas permitieron la adquisición de 5006 espectros MS2 para apoyar la anotación de metabolitos. Los perfiles de orina se normalizaron utilizando la normalización del cociente probabilístico para dar cuenta de las diferentes diluciones de las muestras y se calcularon modelos metabólicos multivariados utilizando datos autoescalados, después de la transformación de potencia (1/3).

Software

La generación de la tabla de picos se llevó a cabo utilizando el software XCMS (Smith et al. 2006) en RStudio (RStudio Inc., Boston, MA, EE. UU.). La anotación de metabolitos se llevó a cabo comparando los valores m/z , los perfiles isotópicos y los datos de MS2 con la Human Metabolome Data Base (HMDB, www.hmdb.ca) y la base de datos METLIN con una exactitud de m/z de 10 ppm. La coincidencia espectral MS2 se llevó a cabo utilizando el valor medio del producto escalar y los productos escalares inversos, como se describe en (Hutchins et al.2018), utilizando tolerancias m/z de 5 mDa para identificar las características de UHPLC-MS como potenciales iones aductos de metabolitos. incluido en la base de datos del metaboloma humano. Los iones de fragmentos presentes en los espectros de referencia incluidos en el mismo pseudoespectro de un metabolito anotado se anotaron como fragmentos.

La adquisición de datos y la integración manual de metabolitos seleccionados se llevaron a cabo utilizando MassHunter (Agilent). El análisis de componentes principales y el ANOVA-simultaneous component analysis (ASCA) se llevó a cabo utilizando el PLS Toolbox 8.0 (Eigenvector Research Inc., Wenatchee, WA, EE. UU.) en MATLAB 2020a (Mathworks Inc., Natick, MA, EE. UU.). Los análisis univariantes (pruebas t y prueba t ajustada por tasa de descubrimiento falso, estimados mediante el procedimiento de Benjamini-Hochberg (Benjamini y Hochberg 1995)) se calcularon en MATLAB. La corrección del efecto intra-batch

mediante QC-SVRC (Quality Control-Support Vector Regression Correction) se llevó a cabo en MATLAB utilizando la biblioteca LIBSVM (Chang y Lin 2011). El análisis de rutas metabólicas a partir del algoritmo mummichog se realizó en MetaboAnalyst 4.0 usando la biblioteca MTF (Chong et al.2018).

Anexo 2. Publicaciones

- Ferrer-Sargues FJ, Peiró-Molina E, Salvador-Coloma P, et al. Cardiopulmonary Rehabilitation Improves Respiratory Muscle Function and Functional Capacity in Children with Congenital Heart Disease. A Prospective Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(12). doi:10.3390/ijerph17124328

- Francisco José Ferrer-Sargues, Maria Àngels Cebrià i Iranzo, José Ignacio Carrasco Moreno, Ana Cano-Sánchez, María Isabel Vázquez-Arce, Beatriz Insa Albert, Pablo Salvador-Coloma, Esteban Peiró-Molina. Effects of Cardiopulmonary Rehabilitation in Muscle Function of Children with Congenital Heart Disease. A Prospective Cohort Study. [En evaluación]



Article

Cardiopulmonary Rehabilitation Improves Respiratory Muscle Function and Functional Capacity in Children with Congenital Heart Disease. A Prospective Cohort Study

Francisco José Ferrer-Sargues ^{1,†} , Esteban Peiró-Molina ^{2,3,†} , Pablo Salvador-Coloma ¹ , José Ignacio Carrasco Moreno ^{2,3}, Ana Cano-Sánchez ², María Isabel Vázquez-Arce ^{4,5}, Beatriz Insa Albert ², Pilar Sepulveda Sanchis ^{3,*} and María Àngels Cebrià i Iranzo ^{4,6,*}

¹ Department of Physiotherapy, Universidad Cardenal Herrera CEU, CEU Universities, 46115 Valencia, Spain; franciscojose.ferrer@uchceu.es (F.J.F.-S.); pablo.salvador@uchceu.es (P.S.-C.)

² Pediatric Cardiology Section, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, 46026 Valencia, Spain; estebanpeiromolina@gmail.com (E.P.-M.); carrasco_jim@hotmail.com (J.I.C.M.); acano20081976@gmail.com (A.C.-S.); beatriz.insa@gmail.com (B.I.A.)

³ Regenerative Medicine and Heart Transplantation Unit, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, 46026 Valencia, Spain

⁴ Rehabilitation and Physical Medicine service, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, 46026 Valencia, Spain; isabel.vazquez.arce@gmail.com

⁵ Universidad San Vicente Mártir, 46001 Valencia, Spain

⁶ Department of Physiotherapy, Universitat de València, 46010 Valencia, Spain

* Correspondence: sepulveda_pil@gva.es (P.S.S.); angeles.cebria@uv.es (M.À.C.I.)

† Authors contributed equally to the work as first co-authors.

Received: 22 May 2020; Accepted: 14 June 2020; Published: 17 June 2020



Abstract: Critical surgical and medical advances have shifted the focus of congenital heart disease (CHD) patients from survival to achievement of a greater health-related quality of life (HRQoL). HRQoL is influenced, amongst other factors, by aerobic capacity and respiratory muscle strength, both of which are reduced in CHD patients. This study evaluates the influence of a cardiopulmonary rehabilitation program (CPRP) on respiratory muscle strength and functional capacity. Fifteen CHD patients, ages 12 to 16, with reduced aerobic capacity in cardiopulmonary exercise testing (CPET) were enrolled in a CPRP involving strength and aerobic training for three months. Measurements for comparison were obtained at the start, end, and six months after the CPRP. A significant improvement of inspiratory muscle strength was evidenced (maximum inspiratory pressure 21 cm H₂O, 23%, $p < 0.01$). The six-minute walking test showed a statistically and clinically significant rise in walked distance (48 m, $p < 0.01$) and a reduction in muscle fatigue (1.7 out of 10 points, $p = 0.017$). These results suggest CPRP could potentially improve respiratory muscle function and functional capacity, with lasting results, in children with congenital heart disease, but additional clinical trials must be conducted to confirm this finding.

Keywords: congenital heart disease; cardiopulmonary rehabilitation; cardiac rehabilitation; children; pediatric; respiratory strength; inspiratory pressure; six-minute walking test; physical exercise training

1. Introduction

Congenital heart disease (CHD) is the most frequent form of congenital malformations, enclosing a third of the congenital anomalies detected during the prenatal and childhood periods [1], with a global estimated incidence of 8–10‰ of live births [2]. CHD represents a considerable burden both

in developed and undeveloped countries [3], and it has substantial economic impact on all health systems [4].

In the last three decades, critical surgical and medical advances have considerably increased the survival rates of CHD patients [5], remarkably increasing the number of patients with moderate and severe forms of CHD that reach adulthood [6]. This “paradigm shift” has repositioned the focus of interventions, previously centered on increasing survival, and now attempting to achieve a higher health related quality of life (HRQoL) [7,8].

CHD patients have impaired aerobic capacity and pulmonary function [9] compared to paired age and gender healthy controls. These impairments have been widely associated with increased morbidity and mortality [10], and they have been linked to severity of CHD, number of surgical procedures, surgical complications, and low body mass index (BMI). This last risk factor points to a relationship, previously described in adult heart failure and CHD, with a lack of respiratory muscle strength [9,11]. Focused on these findings, and their potential improvement, several therapeutic approaches have been explored in the last decade. Physical activity has proven to be beneficial in improving aforementioned capacities [12], and subsequent research on the topic of cardiopulmonary rehabilitation specific for CHD has flourished [13–15].

There is increasingly strong evidence suggesting amelioration of aerobic capacities and HRQoL following cardiopulmonary rehabilitation programs in children with CHD [14–16], but there is scarce information about the effects of this intervention on respiratory muscle function, despite the acceptance of its relation as a risk factor of poor pulmonary function and its association with HRQoL in children [9].

This study evaluates the effect of a cardiopulmonary rehabilitation program, including respiratory muscle training, on respiratory muscle function, functional capacity, and exercise subjective perception of children with congenital heart disease.

2. Material and Methods

2.1. Trial Design and Ethics

A single center prospective cohort study was designed and conducted in compliance with the Good Clinical Practices protocol and Declaration of Helsinki principles. It was approved by the Hospital Universitari i Politècnic La Fe Ethics Committee (registration number: IIS La Fe - 2017/0506), on 4 December 2017. The patient information sheet was explained, and all subjects and their legal guardians gave their informed consent for inclusion before they participated in the study.

2.2. Participants

All patients scheduled for cardiopulmonary exercise tests performed in the pediatric exercise physiology laboratory of Hospital Universitari i Politècnic La Fe between December 2017 and January 2020 were screened as potential candidates for the study.

From all patients screened, the inclusion criteria were defined as (1) age between 10 and 16 years; (2) height greater than 135 cm; (3) presence of a significant congenital heart abnormality; (4) abnormal exercise capacity, defined as a peak oxygen consumption and/or peak oxygen consumption of less than 80% of the predicted values for age, gender, and height; (5) willingness to be part of the study and participation commitment from the patients and their parents or legal guardians; and (6) signature of the informed consent after thorough program and study information. We excluded any patients presenting (1) personal history of documented life-threatening arrhythmias, (2) inability or contraindication to perform required physical activity, (3) significant depression of left or right ventricle function (subjective or left ventricular ejection fraction < 54%), and (4) hypotensive response to exercise in cardiopulmonary exercise testing (CPET).

2.3. Safety Considerations

All measurements, evaluations, and interventions in the context of the present study were performed in a safe environment with an emergency resuscitation trolley equipped with a defibrillator, manual ventilation devices, and CPR medications needed. Patient's vitals were always continuously monitored during measurements and rehabilitation and continuous ECG was registered and real-time visualized by a pediatric cardiologist during training sessions. Real time ECG registry and visualization was accomplished using Nuubo[®] wearable ECG technology (Nuubo, 28043, Madrid, Spain).

2.4. Measurements

2.4.1. Anthropometric Characteristics

Before medical anamnesis at the exercise physiology laboratory, anthropometric measurements were collected in all participants, including weight (kg) and body fat percentage using an electronic scale TANITA BC-545N (TANITA Corp, Illinois 60005, USA), height (cm) using a manual scale (SECA, Hamburg 22089, Germany), and skinfolds (triceps, biceps, subscapular, and suprailiac) with a Holtain Tanner/Whitehouse skinfold caliper (Holtain Ltd. Crosswell, Crymych, Pembrokeshire, SA41 3UF, UK.). BMI (kg/m^2) was calculated by dividing weight by the square of height in meters. Standard deviation (SD) scores were calculated for weight, height, and BMI according to the Spanish population standards recently published by Carrascosa et al. [17].

2.4.2. Baseline Lung Function

Spirometry was performed using a Cortex Metalyzer 3B (CORTEX Medical, Leipzig, Germany) gas analyzer, and consisted of a flow volume loop recording the forced expiratory volume in 1 second (FEV_1 , L), the forced vital capacity (FVC, L), and the FEV_1/FVC ratio (%). The test was repeated at least three times to ensure reproducibility, and it was deemed valid after maximality criteria was fulfilled [18] (generally a difference in values less than 5%). For percent values, we used the prediction equations by Zapletal et al. [19].

2.4.3. Respiratory Muscle Function

Maximum Static Inspiratory (MIP) and Maximum Static Expiratory (MEP) pressures were measured in sitting position, using a MicroRPM device (Carefusion, VYAIR MEDICAL, UK.). In order to minimize subjects' training and motivation impact on the results, careful explanation of the test was carried out, subjects were vigorously encouraged, and MIP and MEP measurements were repeated until registration of three acceptable and reproducible measurements (difference < 10%), with one minute rests between them, and the highest value was registered [20,21]. Predicted values were estimated using the equation proposed by Heinzmann et al. [22] Maximal voluntary ventilation (MVV, L/min) was estimated from pulmonary function, using the formula $\text{FEV}_1 \times 35$ [23].

2.4.4. Functional Capacity

Assessment of functional capacity was carried out using the six minutes walking test (6MWT), selected by its reproducibility, agreement, and criterion validity shown in pediatric patients with this particular group of disease [24]. A pulse oximeter, a stopwatch, two cones to mark the end of the route, a writer Borg scale, and a blood pressure monitor were employed. We registered the maximum distance in meters covered along a 30 m corridor for six minutes. Standardized phrases of encouragement were played every minute of the test. Two trials with a 30-min rest between them were performed after thorough explanation of the procedure in order to minimize the impact of the training effect on the results, and the highest walking distance was used for analysis. To further avoid the effect of motivational variation, the physiotherapist responsible for monitoring continuously inspired the subject to keep pace and interest. Peripheral oxygen saturation (%), heart rate (HR, bpm),

and dyspnea-muscle fatigue (CR-10) were recorded at rest and the end of the test. For predicted values, we used the equation proposed by Geiger et al. [25].

All measurements were collected at the beginning of the program (T1), after all programmed sessions (T2), and six months after conclusion (T3), and all the tests were performed at the same time of day. We also collected data regarding regular physical activity before and during the program to account for possible biases.

2.5. Intervention

All subjects were included in a tertiary center pediatric cardiopulmonary rehabilitation program (CPRP) (IMPROVE project). The IMPROVE intervention was designed following the American College of Sports Medicine (ACSM) Guidelines for exercise prescription, considering the FITT (Frequency, Intensity, Type, and Time) principles for cardiac patients and adjusting them to the pediatric population [26]. Frequency was set to two times per week. Intensity was adjusted from CPET parameters, regulating endurance training to achieve a HR near VT1 at the beginning of the program, and progressively moving towards VT2 or a maximal HR of 75% of peak HR. Training was devised following the Skinner and McLellan model [27]. The type of intervention included endurance and resistance training. The endurance exercises were conducted in the different modalities of the continuous training (uniform and variant pace). Each training session lasted for 70 min, and a total of 24 supervised sessions were performed in harmony with the recommendations of previous studies [13].

All subjects were monitored during the session. Peripheral oxygen saturation, heart rate, and real time ECG were acquired continuously. Blood pressure was measured at the beginning and the end of sessions with an Omron M6 Comfort Blood Pressure Monitor (Omron Healthcare Europe B.V, Hoofddorp, The Netherlands). Patients' perceived exertion was registered using a Borg CR-10 scale at the beginning, after each training phase, and at the end of each session. Training was always led by two experienced physiotherapists, and personally supervised by a pediatric cardiologist.

Training sessions were structured in five different phases: (1) *Warm-up phase (5 min)*. This phase included diaphragmatic breathing, articular mobility exercises, and a light walk. (2) *Endurance-training phase (20 min)*. Aerobic training was carried out using a treadmill (BH Fitness) and a static bicycle (BH Rhyno Max H491), including two minutes of warm-up, sixteen minutes of continuous training, and another two minutes of cool-down, in line with recommendations of endurance training for children with CHD [28]. We chose the uniform or variant pace based on the progression of the patients during the intervention. Intensity was set according to previously explained FITT parameters. (3) *Resistance-training phase (20 min)*. According to the session, the subjects completed three series of four exercises. During the first sessions, training was done with light and medium resistance bands, emphasizing the analytical workout of principal muscles (deltoids, biceps brachii, triceps brachii, abdominals, trunk extensors, quadriceps, hamstrings, and calves). Since session nine, we progressed into a functional training, using gymnastics equipment as dumbbells, medicine balls, steps, and plyometric workout. They made 10–15 repetitions of each exercise, with a 20 second rest. As a motivational complement, the last sessions incorporated virtual reality games. (4) *Respiratory-training phase (20 min)*. As a final phase of muscular training, a specific respiratory muscle workout was conducted using the Threshold[®] Inspiratory Muscle Trainer device (Respironics, NJ 07054, USA), adjusting the workload to a minimum of 30% of subject MIP [29]. Range workload of the IMT device was between 9 to 41 cmH₂O. With all the children sitting comfortably, the protocol contained 21 min of training divided into seven series, with two minutes of work and one of rest between series. During this training, a physiotherapist reeducated the ventilatory pattern, avoiding the use of accessory respiratory musculature and the increase of respiratory rate and/or tidal volume. To ensure that each patient was training with an appropriate workload, two intermediate-study MIP measurements were taken (weeks 4 and 8). (5) *Cool-down phase (5 min)*. It included a light walk and body stretching, especially upper and lower limbs, in order to normalize vital signs and minimize perceived exertion at the end of the session.

In addition to supervised training sessions, children were encouraged to stay active throughout the week, participating in physical education at school and non-competitive games. Regarding respiratory training, as the protocol had to be trained three times a week, two of them were performed during the sessions, while the other one was carried out at home [30]. Patients received a guide and registered session completion and incidents.

2.6. Statistical Analysis

All data preparation, exploration, analysis, and plotting were performed using Python programming language data science open-source libraries including: (1) Numpy (Copyright © 2020–2020, NumPy Developers), (2) Pandas (Copyright (c) 2008–2011, AQR Capital Management, LLC, Lambda Foundry, Inc. and PyData Development Team), (3) Matplotlib (Copyright (c) 2012–2013 Matplotlib Development Team), (4) Seaborn (Copyright (c) 2012–2020, Michael L. Waskom), (5) Scipy (Copyright© 2020–2019 SciPy Developers), and (6) StatsModel (Copyright© 2020–2018 StatsModel Developers). Distribution of quantitative variables was strongly tested for normality before inferential analysis by performing Shapiro–Wilk, D’Agostino K², and Anderson–Darling tests. Bivariate association was investigated using related and non-related one sample t-test in case of normally distributed variables, and Mann Whitney U and Wilcoxon signed-rank test for non-distributed variables depending on data pairing. Bonferroni correction was applied to account for multiple measurement comparisons potential alpha error. Categorical bivariate association was studied using Fisher’s exact test. Data are presented as mean values (SD) or median (IQR) in non-normally distributed variables. A *p*-value < 0.05 was considered statistically significant. Sample size calculation for paired mean differences was calculated assuming a level of significance of 0.05, a statistical power of 70%, and an effect size of 0.6, resulting in a minimum sample size of 15 patients.

3. Results

3.1. Population

A total number of 353 subjects were screened at the exercise physiology laboratory. Twenty-eight patients fulfilled clinical criteria and were contacted. Participation in the study was declined by 13 subjects. The main reasons not to participate were geographical limitations and the time-consuming exigencies of the program, respectively. All demographic characteristics of the screened patients were documented. Amongst the patients that fulfilled clinical criteria, there were no significant differences between the ones that accepted and rejected participation in terms of gender, age, or anthropometric characteristics.

A total of 15 patients were enrolled (mean age 14.4 years, 60% male). All patients had undergone corrective surgery or heart transplant. Patients diagnoses were Tetralogy of Fallot (6), Heart transplantation (3), D-Transposition of great arteries (2), Pulmonary Atresia with intact ventricular septum (1), Pulmonary atresia + VSD (1), repaired VSD (1), and repaired Taussig–Bing anomaly (1). All patients reported two mandatory sessions per week of light to moderate physical activity in school class. Two of them performed twice per week sports training (Mitchell class IIB). None of them fulfilled WHO recommendations for physical activity in children [12].

The demographic and anthropometric features, as well as lung function baseline parameters of the enrolled population, are described in Table 1. No significant differences were observed between boys and girls.

Table 1. Demographic, anthropometric, and pulmonary function baseline characteristics of study population.

	Total (n = 15) Mean ± SD (range)	Boys (n = 9) Mean ± SD (range)	Girls (n = 6) Mean ± SD (range)	p-Value
Demographic/anthropometric				
Age (years)	14.4 ± 1.1 (12.4–15.7)	14.4 ± 1.3 (12.4–15.7)	14.5 ± 0.9 (13.3–15.8)	0.43
Height (cm)	161.9 ± 9.9 (143–182)	164.9 ± 10.7 (143–182)	157.4 ± 7.3 (145–165)	0.05
Body mass (kg)	52.8 ± 12.5 (33–74.2)	55.5 ± 12.9 (41.3–74.2)	48.9 ± 11.9 (33–63)	0.29
BMI (kg/m ²)	20 ± 3.5 (14.8–25.4)	20.3 ± 3.6 (14.8–25.4)	19.5 ± 3.8 (15.7–24.3)	0.11
Pulmonary function				
FEV ₁ (L)	2.29 ± 0.54 (1.26–3.53)	2.34 ± 0.69 (1.26–3.53)	2.23 ± 0.23 (1.89–2.44)	0.43
Predicted FEV ₁ (%)	0.77 ± 0.15 (0.38–0.93)	0.72 ± 0.17 (0.38–0.90)	0.85 ± 0.09 (0.71–0.93)	0.05
FVC (L)	2.81 ± 0.72 (1.64–4.15)	2.93 ± 0.88 (1.64–4.15)	2.64 ± 0.37 (2.12–3.09)	0.30
Predicted FVC (%)	0.80 ± 0.17 (0.40–1.03)	0.75 ± 0.20 (0.40–1.03)	0.86 ± 0.10 (0.72–1.03)	0.10
FEV ₁ /FVC ratio (%)	81.84 ± 5.98 (72.0–92.6)	79.86 ± 5.24 (72.00–88.00)	84.82 ± 6.20 (77.00–92.60)	0.06

Abbreviations: BMI = Body Mass Index; FEV₁ = Forced Expiratory Volume in the 1st second; FVC = Forced Vital Capacity.

3.2. Program Adherence and Safety

All 15 patients completed the study goal of performing more than 75% of the programmed training sessions. On average, each patient missed three training sessions (12%, range 1–5). A high compliance with respiratory home-training protocol was observed (100% of the subjects performed and registered more than 80% of the programmed home-training sessions). Overall, we experienced very good predisposition towards the training program and a very thorough completion rate.

Overall, no adverse events were reported during rehabilitation, except for minor muscle stiffness in the first week of training. ECG continuous monitoring showed no significant arrhythmias, only registering infrequent and non-perceived monotypic ventricular ectopy in two patients, already revealed at CPET. No adverse effects were reported during IMT training.

3.3. Respiratory Muscle Function

All participants in the study completed programmed measurements satisfactorily. Individual progression of respiratory muscle function is summarized in Table 2.

An increase in MIP (mean 94 to 116 cm H₂O, $p < 0.01$) and percentage of predicted MIP (mean 81% to 100%, $p < 0.01$) was observed after rehabilitation. A significant increment (> 20% of predicted) was not observed more frequently in patients in a worse baseline situation (Fisher's $p = 0.61$). This rise in MIP was maintained in a 6-month follow-up in which the subjects performed no respiratory training, observing no variation (0.5 cm H₂O) in MIP and percentage of predicted MIP after this time. A representation of every measure of MIP performed during the program is shown in Figure 1.

Table 2. Percentage of predicted MIP, MEP, and 6MWT distance of every subject measured before, after, and six months after completion of the training program.

Subject	MIP (% Predicted)			MEP (% Predicted)			6MWT (% Predicted)		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
1	40	49	48	70	76	70	53	75	80
2	94	102	100	75	97	102	49	60	62
3	136	112	124	111	106	104	96	99	100
4	129	158	172	121	100	123	98	101	109
5	69	82	93	79	101	114	115	119	117
6	87	123	109	70	79	79	94	96	94
7	100	95	108	105	116	121	90	101	97
8	56	71	67	76	50	66	93	97	101
9	59	98	107	69	83	112	88	90	93
10	91	133	129	81	114	102	99	101	102
11	52	88	86	52	67	70	99	109	116
12	82	111	100	75	125	107	103	102	102
13	57	93	87	107	98	91	105	104	104
14	72	77	68	82	79	94	96	124	104
15	92	154	114	129	138	150	109	109	107

Abbreviations: MIP = Maximum static Inspiratory Pressure; MEP = Maximum static Expiratory Pressure; 6MWT = six-minute walking test. T1: before training; T2: after training; T3: six months follow-up.

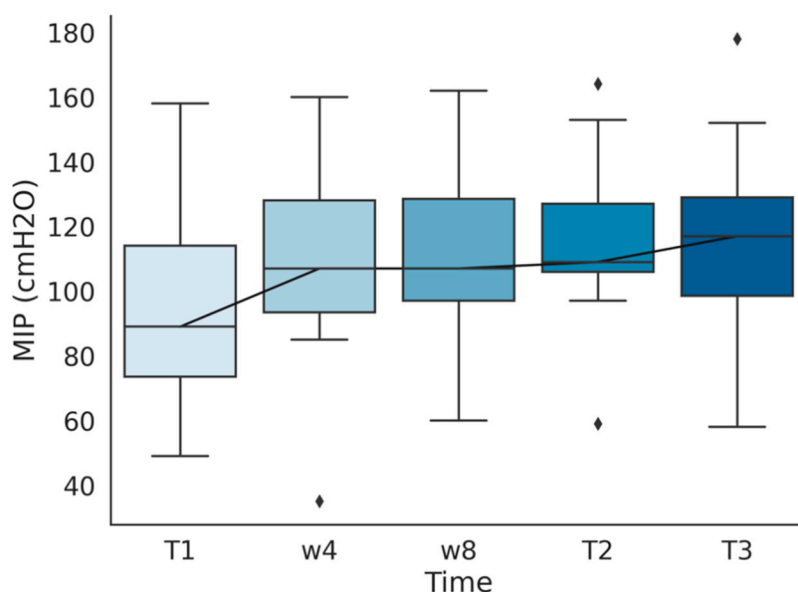


Figure 1. Maximum Static Inspiratory Pressure (MIP) measured before training (T1), after the first (w4) and second (w8) month of training, at the end of the program (T2), and in a six months follow-up after finishing the program (T3).

On the other hand, MEP showed no statistically significant variation (mean 119 to 130 cm H₂O, $p = 0.12$) of its absolute value or its percentage of predicted value (mean 87% to 96%, $p = 0.11$) after rehabilitation. We observed a slight increment of MEP between the end of the program and the six months follow-up (mean 130 to 138 cm H₂O). No statistically significant difference was observed after rehabilitation in MVV (mean 80 to 86 L/min, $p = 0.36$), despite observing an increment in MVV after rehabilitation and complete stability during the follow-up period. A comparison of all measures before and after rehabilitation is represented in Table 3. Differences between measurements at the end of the program and six months after that point are shown in Table 4.

Table 3. Comparison of MIP, MEP, and MVV before and after the program ($n = 15$). Expressed as absolute and relative (percentage of predicted values) values.

	Before Training	After Training	Change (%)	Mean Difference	<i>p</i> -Value
MIP (cm H ₂ O)	94.3 ± 30.1	116.1 ± 24.6	23.1	21.8	0.001
Predicted MIP (%)	81.4 ± 0.2	100.1 ± 0.3	23	18.7	0.001
MEP (cm H ₂ O)	119.3 ± 32.3	130.3 ± 31.4	9.2	11	0.12
Predicted MEP (%)	87.3 ± 0.2	95.9 ± 0.2	9.8	8.6	0.11
MVV (L/min)	80.2 ± 19	85.7 ± 18.2	6.8	5.5	0.36

Abbreviations: MIP = Maximum static Inspiratory Pressure; MEP = Maximum static Expiratory Pressure; MVV = Maximum Voluntary Ventilation. *p*-values marked in bold indicate numbers that are significant on a 95% confidence limit.

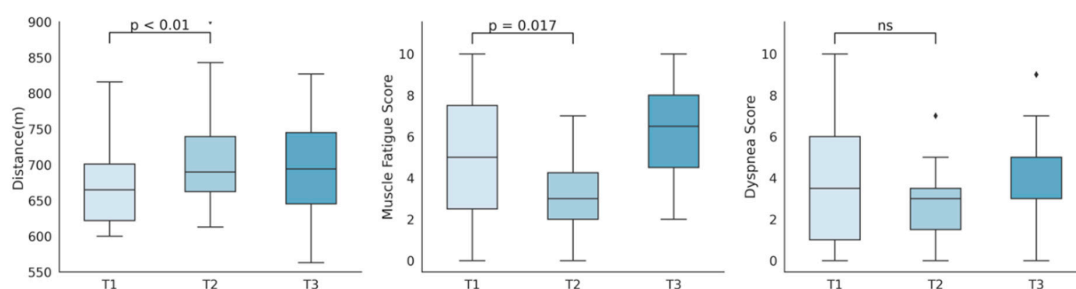
Table 4. Comparison of MIP, MEP, and MVV immediately after the program and six months after completion ($n = 15$). Expressed as absolute and relative (percentage of predicted values) values.

	After Training	Follow-Up	Change (%)	Mean Difference	<i>p</i> -Value
MIP (cmH ₂ O)	116.1 ± 24.6	116.6 ± 28.7	0.4	0.5	0.86
Predicted MIP (%)	100.1 ± 0.3	101.2 ± 0.3	1.1	1.1	0.88
MEP (cmH ₂ O)	130.3 ± 31.4	137.7 ± 33.7	5.7	7.4	0.12
Predicted MEP (%)	95.9 ± 0.2	100.8 ± 0.2	5.1	4.9	0.16
MVV (L/min)	85.7 ± 18.2	85.9 ± 17.4	0.2	0.2	0.48

Abbreviations: MIP = Maximum static Inspiratory Pressure; MEP = Maximum static Expiratory Pressure; MVV = Maximum Voluntary Ventilation.

3.4. Functional Capacity

All subjects completed a valid 6MWT. Figure 2 shows the progression of distance travelled, muscle fatigue and dyspnea scales previously to rehabilitation, after training, and six months after the end of the program. Individual progression in percentage of predicted meters travelled can be found in Table 2.

**Figure 2.** Representation of six-minute walking test distance travelled, muscle fatigue score, and dyspnea score, measured before (T1), immediately after (T2), and six months after the program (T3).

A rise in the 6MWT distance travelled (m) was observed after training (mean 642 to 690, $p = 0.001$), along with a significant increase in its relation to predicted distances (92% to 99%, $p = 0.001$). This improvement was not only statistically but clinically significant, as the change of 48 m after the intervention exceeded the clinical significance threshold of 30.5 m [31]. No differences were observed between the end of the program and the six months follow-up (mean 690 to 688, $p = 0.60$). Subjects experienced a reduction in Borg muscle fatigue scales (0–10) after training (mean 4.9 to 3.2, $p = 0.017$), which presented a significant rebound at six months follow-up (mean 3.2 to 6.3, $p = 0.0002$). Although not statistically significant, the Borg dyspnea scale (0–10) showed a decrease after training (mean 3.9 to 2.8, $p = 0.07$), which again experienced a rise (mean 2.8 to 4.4, $p = 0.03$) six months after training stopped. A summary of the 6MWT distance and scales comparisons pre and post rehabilitation can be found in Table 5. In Table 6, we show the comparison between the end of the program and the six months follow-up.

Table 5. Comparison of 6MWT distance, dyspnea score, and muscle fatigue score, before and after the program ($n = 15$). Expressed as absolute and relative (percentage of predicted values) values.

	Before Training	After Training	Change (%)	Mean Difference	<i>p</i> -Value
6MWT distance (m)	642 ± 128	690 ± 115	7	48	0.001
Predicted 6MWT distance (%)	92.5 ± 0.2	99.2 ± 0.1	7.2	6.5	0.001
Dyspnea after 6MWT (0–10)	3.9 ± 3.3	2.8 ± 1.9	28	1.1	0.07
Muscle fatigue after 6MWT (0–10)	4.9 ± 3.1	3.2 ± 1.9	35	1.7	0.017

Abbreviations: 6MWT = six-minute walking test; Considerations: All Dyspnea and Muscle Fatigues scores at rest were 0. *p*-values marked in bold indicate numbers that are significant on a 95% confidence limit.

Table 6. Comparison of 6MWT distance, dyspnea score, and muscle fatigue score immediately after the program and six months after completion ($n = 15$). Expressed as absolute and relative (percentage of predicted values) values.

	After Training	Follow-Up	Change (%)	Mean Difference	<i>p</i> -Value
6MWT distance (m)	690 ± 115	688 ± 98	−0.9	−2	0.60
Predicted 6MWT distance (%)	99.2 ± 0.1	99.1 ± 0.1	−1	−0.1	0.61
Dyspnea after 6MWT (0–10)	2.8 ± 1.9	4.4 ± 2.1	16	1.6	0.03
Muscle fatigue after 6MWT (0–10)	3.2 ± 1.9	6.3 ± 2.3	20	3.1	0.0002

Abbreviations: 6MWT = six-minute walking test. *p*-values marked in bold indicate numbers that are significant on a 95% confidence limit.

4. Discussion

This clinical study demonstrates an improvement of MIP, distance walked, and muscle fatigue perceived in the 6MWT as surrogate measures of respiratory muscle function and functional capacity improvement, following a three-month cardiopulmonary rehabilitation program in children with congenital heart disease. In addition, its results reveal that the achieved benefits are maintained in the majority of the subjects after a period of six months following rehabilitation, being to our knowledge the first study to assess persistence of aforementioned benefits. It is arguable that a lack of statistical power due to small sample size could be potentially obscuring an actual improvement on MEP and perceived dyspnea in 6MWT, for they border statistical significance, with apparently relevant improvements.

4.1. Respiratory Muscle Function

Global respiratory muscle strength has been shown to be reduced in the CHD population. This ventilatory limitation has been linked to surgical scarring and thoracic deformation, phrenic nerve injury, and deconditioning, but it most certainly behaves as a multifactorial phenomenon. In our study, 46% of participants had a MIP under 80% of their predicted values, in accordance with the high described prevalence of muscle weakness in this population [11]. However, we observed that despite prior assumptions of a higher improvement chance in patients with a worse baseline situation [32,33], respiratory muscle function was improved uniformly amongst the subjects involved in the study, independently of their starting situation.

We believe that key to this finding is choosing the right intervention protocol. According to the current evidence, a threshold-type device should be used, with medium intensity workload, adjusted between 30% and 70% of the baseline MIP. An intensity inferior to 30% does not respect the principle of overload and does not modify muscle fiber structure. On the other hand, an intensity greater than 70% can cause muscle fatigue [34]. It is imperative that this load is frequently adjusted to catalyze improvement. Patients should train at least three times a week for a minimum of eight weeks. Supervision and instruction prior to home-based training is mandatory.

Paucity of studies and heterogeneity amongst intervention methodologies compromises comparability of the outcomes amongst them. Laohachai et al. proved that a six-week course of IMT muscle training for 30 min per day in adolescent/young adult Fontan patients produced a significant improvement in inspiratory muscle strength, ventilatory efficiency, and resting cardiac output [29]. In contrast, a pilot study recruited Fontan young adults, showing no improvement in

MIP and MEP after IMT training for 12 weeks. However, the authors postulate that the failure to improve may be related to inadequate inspiratory load adjustment [35]. More recently, a randomized controlled trial conducted by Fritz et al. [36] recruited Fontan patients to perform IMT training daily sessions of 10–30 repetitions of IMT during six months, but the authors state that respiratory muscle function was not collected as a result. This study showed no improvement on exercise capacity or lung function. The results of our work are concordant with the data described by Laohachai et al., showing a considerable and statistically significant increase on MIP after training, with no significant changes in maximal expiratory pressure.

To our knowledge, this is the first study to evidenciate the preservation of the respiratory muscle function improvement six months after a rehabilitation program in the CHD population. These results, however, could be influenced by the follow-up period selected, as it has been previously reported in different populations that without adherence to IMT, training related gains can be lost within one year [34]. Additionally, different to previous works focused on the study of Fontan patients, we sought a more general population in order to test our hypothesis in a more representative group. This approach, however, must be interpreted carefully, as generalizing with a reduced sample makes it difficult to extract conclusions for particular cases as is later described in the limitations section.

4.2. Functional Capacity

The six-minute walking test represents a measure of functional capacity, integrating different physiological aspects and giving a general vision rather than the more precise assessment obtained in the cardiopulmonary exercise test. Its reliability and criterion validity have been evaluated in the pediatric population with CHD [24], showing excellent/positive criterion validity and fair agreement, despite the lack of studies to solidify this evaluation. However, its results must be interpreted and compared cautiously, as large variations of these test measurement properties exist amongst different chronic condition groups in children.

Although no minimal clinically important difference has been officially established for children in the 6MWT, previous works [24] have assumed adult values for adolescents. A systematic review conducted by Bohannon et al. [31] on adult patients with cardiorespiratory conditions establishes this difference between 14 and 30.4 m, assuming that a distance exceeding 30.5 m can be considered clinically meaningful. We find this estimation reasonable for goal-setting in this population considering our experience and results.

There is wide evidence supporting an inferior aerobic and functional capacity in the CHD population compared to healthy controls. [37]. Additionally, multiple studies have been conducted to prove the impact of CPRP in several aerobic capacity indicators. A controlled trial performed by Rhodes et al. [38] demonstrated an increase in percentage of predicted peak VO_2 and peak work rate after a three months CPRP, as well as the preservation of the exercise function six months after completion of the rehabilitation program. More recently, a systematic review and meta-analysis by Gomes-Neto et al. [15] revealed that despite the scarcity and significant heterogeneity of publications, exercise training may improve peak VO_2 in the CHD population, but there are no data about the repercussion on overall survival.

Most of these studies, however, focus on different outcome measures, although supporting the same general line of evidence. A study conducted by Moalla et al. [39] on the effects of training in the six-minute walking test compared CHD with control children ($n = 17$ vs. 14), and showed a reduction in baseline distance travelled of CHD children compared to healthy controls and a significant improvement in distance travelled after training. Despite differences in training protocols and supervision, we believe that our results show agreement with the data published in this study, observing a similar improvement of distance travelled, and offering a slightly larger sample (9 vs. 15 patients in the training group). Careful observation of the six months period after training in our study reveal no improvement whatsoever in 6MWT performance, compared to the mean 48 m of improvement in the three month training period, suggesting that despite lack of a formal controlled design, the same subjects experienced

no spontaneous improvement over time. Additionally, our study reveals the persistence of functional capacity improvement, a new but expected outcome considering previous analysis of aerobic capacity evolution in time [35]. We found no correlation between 6MWT and respiratory muscle function, as stated in a previous investigation by Feltez et al. [40]. Concerning perceived fatigue (measured as muscle fatigue and dyspnea in our study), we found no previous evidence of the impact of exercise training on this outcome. Our results suggest an improvement of perceived leg fatigue, which has been shown to be the main exercise-limiting symptom reported by patients in some other chronic disease groups [41]. Interestingly, worsening of this score occurs after a six months period without supervised exercise training, possibly pointing out the impact of being active upon the subjective perception of fatigue.

4.3. Limitations

This study presents multiple limitations that could potentially affect its interpretation. Firstly, the sample size is small, in accordance with all published literature on the field of cardiac rehabilitation in children [15]. This limitation is due to the heavy time and resource requirements nature of rehabilitation programs, both for professionals and for the families. We considered it not advisable to perform rehabilitation on large groups of children, as the ability of the supervisors to guarantee correct and safe training and keep the attention of the group declines exponentially as group size grows. Additionally, the heterogeneity of the group diagnoses, combined with the aforementioned small sample size, could potentially affect the extrapolation of the results to the wide variety of CHD. This heterogeneity is caused by the sheer variation in CHD nature, and the rate at which children can be tested with CPET and screened. We believe a balance between sample size and heterogeneity must be sought. Another limitation is the lack of a control group, which could potentially affect the ascription of the effects to the intervention. This is attributable to the scarce number of patients and the difficulty for the families to attend several visits and measurements without an intervention. To counterweight this limitation, potential factors of MIP, MEP, and functional capacity improvements were discussed, and the most relevant were identified as (1) children growth and development during the three-month period and (2) the effect of training in measuring outcome. To eliminate the first, we compared the predicted values computing the weight and height at the moment the measurement was taken, accounting for the potential difference produced by mere growth. In order to minimize the effect of the latter, we thoroughly trained all children in the measurement methodology before we started data acquisition and aimed insistently for consistency in the measurements (several readings with < 10% difference). Lastly, results suggest that the statistical power of the study is limited by the sample size, and it is plausible that an impact on MEP and MVV would be observed in a larger sample.

5. Conclusions

In summary, we report improvements in inspiratory muscle function, functional capacity, and muscle fatigue exercise perception after a three months cardiopulmonary rehabilitation program in children with CHD. Interestingly, improvements in inspiratory muscle function and functional capacity seem to persist six months after having finished the training. These findings require validation, and further studies are clearly needed in this direction. These studies must ideally be multicentric, employ a standardized exercise protocol, and have controlled, ideally randomized design.

Author Contributions: Conceptualization, E.P.-M., F.J.F.-S., M.À.C.I. and P.S.-C.; methodology, F.J.F.-S., M.À.C.I., P.S.-C. and E.P.-M.; patient selection and recruitment, E.P.-M., J.I.C.M. and A.C.-S.; rehabilitation training, F.F.S., M.À.C.I., P.S.-C. and E.P.M.; measures and data acquisition, F.J.F.-S., M.À.C.I. and P.S.-C.; software and statistical analysis, E.P.-M.; writing (original draft preparation), E.P.-M., F.J.F.-S. and M.À.C.I.; writing (review and editing), M.À.C.I., P.S.-C., P.S.S., J.I.C.M., A.C.-S., M.I.V.-A. and B.I.A.; resources and logistics, P.S.S., M.I.V.-A. and B.I.A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Acknowledgments: We gratefully acknowledge José Miguel Sáez, Amparo Moya, Eladio Ruiz, Antonio Sánchez, and Belén Fernández for their support and pediatric cardiology expertise; Enrique Viosca for his support for the program; Lorena Saiz and Marta Martínez for their extraordinary assistance during exercise testing; Mónica Orts, Patricia Milotich and Paula Mas for collaborating in the social and psychological aspects of the program; Ana Bilbao for the nutritional counseling and “Latiendo Juntos” association for their unconditional support to the program. Lastly we would like to specially thank the families involved in the program for their immense commitment and their relentless fight to pursue a better health for their children.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Abbreviations and Acronyms

CHD = Congenital heart disease; CPET = Cardiopulmonary exercise test; CPRP = Cardiopulmonary rehabilitation program; HRQoL = Health-related quality of life; IMPROVE = Initiative for Monitored Pediatric Rehabilitation Outlined by Exercise testing. 6MWT = Six-minute walking test.

References

1. Dolk, H.; Loane, M.; Garne, E. Congenital heart defects in Europe: Prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation* **2011**, *123*, 841–849. [[CrossRef](#)]
2. Hoffman, J.I.E.; Kaplan, S. The incidence of congenital heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2002**, *39*, 1890–1900. [[CrossRef](#)]
3. Hoffman, J.I.E. The global burden of congenital heart disease: Review article. *Cardiovasc J. Afr.* **2013**, *24*, 141–145. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Willems, R.; Tack, P.; François, K.; Annemans, L. Direct medical costs of pediatric congenital heart disease surgery in a belgian university hospital. *World J. Pediatr. Congenit. Heart Surg.* **2019**, *10*, 28–36. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Erikssen, G.; Liestøl, K.; Seem, E.; Birkeland, S.; Saatwedt, K.J.; Hoel, T.N.; DØhlen, G.; Skulstad, H.; Svennevig, J.L.; Thaulow, E.; et al. Achievements in congenital heart defect surgery: A prospective, 40-year study of 7038 patients. *Circulation* **2015**, *131*, 337–346. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Khairy, P.; Ionescu-Ittu, R.; MacKie, A.S.; Abrahamowicz, M.; Pilote, L.; Marelli, A.J. Changing mortality in congenital heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2010**, *56*, 1149–1157. [[CrossRef](#)]
7. Amedro, P.; Dorka, R.; Moniotte, S.; Guillaumont, S.; Fraisse, A.; Kreitmann, B.; Borm, B.; Bertet, H.; Barréa, C.; Owaert, C.; et al. Quality of life of children with congenital heart diseases: A multicenter controlled cross-sectional study. *Pediatr. Cardiol.* **2015**, *36*, 1588–1601. [[CrossRef](#)]
8. Bertoletti, J.; Marx, G.C.; Hattge Júnior, S.P.; Pellanda, L.C. Quality of life and congenital heart disease in childhood and adolescence. *Arq. Bras. Cardiol.* **2014**, *102*, 192–198. [[CrossRef](#)]
9. Abassi, H.; Gavotto, A.; Picot, M.C.; Bertet, H.; Matecki, S.; Guillaumont, S.; Auquier, P.; Moreau, J.; Amedro, P. Impaired pulmonary function and its association with clinical outcomes, exercise capacity and quality of life in children with congenital heart disease. *Int. J. Cardiol.* **2019**, *285*, 86–92. [[CrossRef](#)]
10. Longmuir, P.E.; Brothers, J.A.; de Ferranti, S.D.; Hayman, L.L.; Wan Hare, G.F.; Matherne, G.P.; Davis, C.K.; Joy, E.A.; McCrindle, B.W. Promotion of physical activity for children and adults with congenital heart disease: A scientific statement from the american heart association. *Circulation* **2013**, *127*, 2147–2159. [[CrossRef](#)]
11. Greutmann, M.; Le, T.L.; Tobler, D.; Biaggi, P.; Oechslin, E.N.; Silver Sides, C.K.; Granton, J.T. Generalised muscle weakness in young adults with congenital heart disease. *Heart* **2011**, *97*, 1164–1168. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Takken, T.; Giardini, A.; Reybrouck, T.; Gewillig, M.; Hövels-Gürich, H.H.; Longmuir, P.E.; McCrindle, B.W.; Hager, A. Recommendations for physical activity, recreation sport, and exercise training in paediatric patients with congenital heart disease: A report from the Exercise, Basic & Translational Research Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the European Congenital Heart and Lung Exercise Group, and the Association for European Paediatric Cardiology. *Eur. J. Prev. Cardiol.* **2012**, *19*, 1034–1065. [[CrossRef](#)]
13. Ubeda Tikkanen, A.; Rodriguez Oyaga, A.; Riañ, O.A.; Maroto, E.; Rhodes, J. Paediatric cardiac rehabilitation in congenital heart disease: A systematic review. *Cardiol Young.* **2012**, *22*, 241–250. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

14. Duppen, N.; Takken, T.; Hopman, M.T.E.; ten Harkel, A.D.J.; Utens, E.M.W.J.; Helbing, W.A. Systematic review of the effects of physical exercise training programmes in children and young adults with congenital heart disease. *Int. J. Cardiol.* **2013**, *168*, 1779–1787. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Gomes-Neto, M.; Saquetto, M.B.; da Silva e Silva, C.M.; Conceição, C.S.; Carvalho, V.O. Impact of exercise training in aerobic capacity and pulmonary function in children and adolescents after congenital heart disease surgery: A systematic review with meta-analysis. *Pediatr. Cardiol.* **2016**, *37*, 217–224. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Duppen, N.; Etnel, J.R.; Spaans, L.; Takken, T.; van den Berg-Emons, R.J.; Boersma, E.; Schokking, M.; Dulfer, K.; Utens, E.M.; Helbing, W.; et al. Does exercise training improve cardiopulmonary fitness and daily physical activity in children and young adults with corrected tetralogy of Fallot or Fontan circulation? A randomized controlled trial. *Am. Heart. J.* **2015**, *170*, 606–614. [[CrossRef](#)]
17. Carrascosa, A.; Yeste, D.; Moreno-Galdó, A.; Gussinyé, M.; Ferrández, Á.; Clemente, M.; Fernández-Cancio, M. Pubertal growth of 1453 healthy children according to age at pubertal growth spurt onset. The Barcelona longitudinal growth study. *An. Pediatr.* **2018**, *89*, 144–152. [[CrossRef](#)]
18. Miller, M.R.; Hankinson, J.; Brusasco, V.; Burgos, F.; Casabury, R.; Coates, A.; Crapo, R.; Enright, P.; van der Grinten, P.M.; Gustafsson, P.; et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* **2005**, *26*, 319–338. [[CrossRef](#)]
19. Zapletal, A.; Paul, T.; Samánek, M. [Significance of contemporary methods of lung function testing for the detection of airway obstruction in children and adolescents (author’s transl)]. *Z. Erkr. Atmungsorgane.* **1977**, *149*, 343–371.
20. Laveneziana, P.; Albuquerque, A.; Aliverti, A.; Babb, T.; Barreiro, E.; Dres, M.; Dubé, B.P.; Fauroux, B.; Gea, J.; Guenette, J.A.; et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *Eur. Respir. J.* **2019**, *53*. [[CrossRef](#)]
21. Gibson, G.J.; Whitelaw, W.; Siafakas, N. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2002**, *166*, 518–624. [[CrossRef](#)]
22. Heinzmann-Filho, J.P.; Vidal, P.C.V.; Jones, M.H.; Donadio, M.V.F. Normal values for respiratory muscle strength in healthy preschoolers and school children. *Respir. Med.* **2012**, *106*, 1639–1646. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Stein, R.; Selvadurai, H.; Coates, A.; Wilkes, D.L.; Schneiderman-Walker, J.; Corey, M. Determination of maximal voluntary ventilation in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* **2003**, *35*, 467–471. [[CrossRef](#)]
24. Bartels, B.; de Groot, J.F.; Terwee, C.B. The six-minute walk test in chronic pediatric conditions: A systematic review of measurement properties. *Phys. Ther.* **2013**, *93*, 529–541. [[CrossRef](#)]
25. Geiger, R.; Strasak, A.; Tremel, B.; Gasser, K.; Kleinsasser, A.; Fischer, W.; Geiger, H.; Loeckinger, A.; Stein, J.I. Six-minute walk test in children and adolescents. *J. Pediatr.* **2007**, *150*, 395–399. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. American College of Sports Medicine. ACSM’s Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 10th ed. Wolters Kluwer. 2017. Available online: <https://shop.lww.com/ACSM-s-Guidelines-for-Exercise-Testing-and-Prescription/p/9781496339065> (accessed on 1 March 2020).
27. Skinner, J.S.; McLellan, T.H. The Transition from Aerobic to Anaerobic Metabolism. *Res. Q Exerc. Sport.* **1980**, *51*, 234–248. [[CrossRef](#)]
28. García-Cuenllas, L.; del Campo Bujedo, F.; Centeno Garrido, M.A.; Oreja Sánchez, C.; Maroto Álvaro, E.; Medrano López, C.; Cadarso Mora, A.; Castillo Martín, J.; Plata Isquierdo, B.; Martín García, A.; et al. Protocolo de rehabilitación cardiorrespiratoria en pacientes con cardiopatías congénitas. *Medicine* **2017**, *12*, 2713–2721. [[CrossRef](#)]
29. Laohachai, K.; Winlaw, D.; Selvadurai, H.; Gnanappa, G.K.; d’Udekem, Y.; Celermajer, D.; Ayer, J. Inspiratory muscle training is associated with improved inspiratory muscle strength, resting cardiac output, and the ventilatory efficiency of exercise in patients with a fontan circulation. *J. Am. Heart. Assoc.* **2017**, *6*, 1–12. [[CrossRef](#)]
30. Meyer, M.; Brudy, L.; García-Cuenllas, L.; Hager, A.; Ewert, P.; Oberhoffer, R.; Müller, J. Current state of home-based exercise interventions in patients with congenital heart disease: A systematic review. *Heart* **2020**, *106*, 333–341. [[CrossRef](#)]
31. Bohannon, R.W.; Crouch, R. Minimal clinically important difference for change in 6-min walk test distance of adults with pathology: A systematic review. *J. Eval. Clin. Pract.* **2017**, *23*, 377–381. [[CrossRef](#)]

32. Lötters, F.; van Tol, B.; Kwakkel, G.; Gosselink, R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: A meta-analysis. *Eur. Respir. J.* **2002**, *20*, 570–576. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Gosselink, R.; De Vos, J.; Van Den Heuvel, S.P.; Segers, J.; Decramer, M.; Kwakkel, G. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: What is the evidence? *Eur. Respir. J.* **2011**, *37*, 416–425. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Hill, K.; Cecins, N.M.; Eastwood, P.R.; Jenkins, S.C. Inspiratory muscle training for patients with chronic obstructive pulmonary disease: A practical guide for clinicians. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2010**, *91*, 1466–1470. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Wu, F.M.; Opatowsky, A.R.; Denhoff, E.R.; Gongwera, R.; Gurwitz, M.; Landzberg, M.J.; Shafer, K.M.; Valente, A.M.; Uluer, A.Z.; Rhodes, J. A pilot study of inspiratory muscle training to improve exercise capacity in patients with fontan physiology. *Semin Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2018**, *30*, 462–469. [[CrossRef](#)]
36. Fritz, C.; Müller, J.; Oberhoffer, R.; Ewert, P.; Hager, A. Inspiratory muscle training did not improve exercise capacity and lung function in adult patients with Fontan circulation: A randomized controlled trial. *Int. J. Cardiol.* **2020**, *305*, 50–55. [[CrossRef](#)]
37. Ubeda Tikkanen, A.; Opatowsky, A.R.; Bhatt, A.B.; Landzberg, M.J.; Rhodes, J. Physical activity is associated with improved aerobic exercise capacity over time in adults with congenital heart disease. *Int. J. Cardiol.* **2014**, *168*. [[CrossRef](#)]
38. Rhodes, J.; Curran, T.J.; Camil, L.; Rabideau, N.; Fulton, D.R.; Geauthier, N.S.; Gauvreau, K.; Jenkins, K.J. Sustained effects of cardiac rehabilitation in children with serious congenital heart disease. *Pediatrics* **2006**, *118*, 586–593. [[CrossRef](#)]
39. Moalla, W.; Gauthier, R.; Maingourd, Y.; Ahmaidi, S. Six-minute walking test to assess exercise tolerance and cardiorespiratory responses during training program in children with congenital heart disease. *Int. J. Sports Med.* **2005**, *26*, 756–762. [[CrossRef](#)]
40. Feltez, G.; Coronel, C.C.; Pellanda, L.C.; Lukrafka, J.L. Exercise capacity in children and adolescents with corrected congenital heart disease. *Pediatr. Cardiol.* **2015**, *36*, 1075–1082. [[CrossRef](#)]
41. Schwaiblmair, M.; Reichenspurnen, H.; Müller, C.; Briegel, J.; Fürst, H.; Groh, J.; Reichart, B.; Vogelmeier, C. Cardiopulmonary exercise testing before and after lung and heart-lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1999**, *159*, 1277–1283. [[CrossRef](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

ORIGINAL RESEARCH

Effects of Cardiopulmonary Rehabilitation in Muscle Function of Children with Congenital Heart Disease. A Prospective Cohort Study.

Francisco José Ferrer-Sargues^{+,1}, Maria Àngels Cebrià i Iranzo^{+,2,3}, José Ignacio Carrasco Moreno^{4,5}, Ana Cano-Sánchez⁴, María Isabel Vázquez-Arce², Beatriz Insa Albert⁴, Pablo Salvador-Coloma^{*1}, Esteban Peiró-Molina^{*4,5}

¹ Department of Physiotherapy, Universidad Cardenal Herrera-CEU, CEU Universities. Alfara del Patriarca. 46113. Valencia, Spain.

² Rehabilitation and Physical Medicine service, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Universidad San Vicente Mártir, Valencia, España.

³ Universitat de València. Departament de Fisioteràpia. Valencia. 46010. Valencia, Spain.

⁴ Pediatric Cardiology Section. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. 46026. Valencia, Spain.

⁵ Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Grupo de regeneración y trasplante cardíaco. Valencia. 46026. Spain.

⁺ First and second authors contributed equally to the work.

^{*} Correspondence: estebanpeiromolina@gmail.com (E.P.M.); pablo.salvador@uchceu.es (P.S.C.)

Abstract: *Introduction:* Critical medical and surgical advances have led to a shift in the care and management for children with congenital heart disease (CHD). Focus has been displaced from guaranteeing survival to pursuing the preservation of their functional capacities and improving health related quality of life (HRQoL). Patients with CHD present muscle deconditioning, which negatively influences their response to exercise and their HRQoL. This study evaluates the influence of cardiopulmonary rehabilitation program (CPRP) including aerobic and resistance training on the function of peripheral musculature. *Methods:* Fifteen CHD subjects, 12 to 16 years of age, with reduced aerobic capacity on a cardiopulmonary exercise test (CPET), were included in a 24-session CPRP. Measurements of handgrip strength, biceps brachii and quadriceps femoris strength, and triceps surae fatigue process were collected at the beginning of the program, after completion, and in a follow up visit six months after the end of the intervention. *Results:* A substantial and statistically significant improvement was observed in handgrip, biceps brachii and quadriceps femoris strength, as well as triceps surae fatigue process. *Conclusion:* These results suggest that CPRP could potentially improve peripheral muscle function in children with congenital heart disease. Future additional extensive research is paramount in order to confirm and expand on this hypothesis.

Keywords: congenital heart disease; cardiac rehabilitation, children, pediatric, resistance training, muscle function, exercise training.

Abbreviations: ACSM = American College of Sports Medicine; BMI = Body Mass Index; CHD = Congenital heart disease; CPET = Cardiopulmonary exercise testing; CPRP = Cardiopulmonary Rehabilitation Program; ECG = Electrocardiogram; HRQoL = Health-related quality of life; HS = Handgrip strength; MIP = Maximum Static Inspiratory Pressure; VT1 = First ventilatory threshold; VT2 = Secondary ventilatory threshold

Introduction

Congenital heart disease (CHD) represents the most common cause of congenital malformations, with an estimated incidence bordering 8-10% of live births,^{1,2} and it has a significant impact on health indicators and sanitary economy worldwide.^{3,4} Over the course of the last decades, important advances in surgical techniques and medical management prominently increased survival, allowing CHD patients to live through adulthood.⁵⁻⁷ After overcoming the survival hurdle, the focus of research and interventions have been increasingly shifting from avoiding death to attaining a greater health-related quality of life (HRQoL).^{8,9}

CHD patients have a reduced exercise capacity when compared to the general population, and some studies have associated this reduction with the hemodynamic repercussion of the cardiac defects, factors related to cardiac surgery, chronotropic incompetence, and underlying lung disease.^{10,11} However, there is previous evidence that exercise capacity is not determined by cardiac variables in isolation but depends on a complex interplay between cardiopulmonary and muscular factors.¹²

Children with CHD usually present muscle deconditioning, myopathy and muscular weakness.¹³ It has been described that the majority of these patients do not reach current physical activity recommendations by the World Health Organization, consisting of 60 minutes per day of moderate-to-vigorous physical activity,^{14,15} Furthermore, some of them suffer from imposed restrictions on physical activities participation,^{16,17} which could be negatively influencing their functional capacities, exercise response, and quality of life.¹⁸

In the past several years, resistance training has proven to be a safe and effective method of conditioning for healthy children, supported by The American Academy of Pediatrics,¹⁹ the National Strength and Conditioning Association,²⁰ and the American College of Sports Medicine (ACSM).²¹ These recommendations can be adapted to children with CHD, with appropriately designed and competently supervised resistance training programs.^{22,23}

This study aims to evaluate the effect of a systematic cardiopulmonary rehabilitation program (CPRP) including strength-resistance training on peripheral muscle function of children with congenital heart disease.

Material and Methods

Trial design and ethics

A single-center prospective cohort study was designed and conducted in compliance with the Good Clinical Practices protocol and the Declaration of Helsinki principles. It was approved by the Hospital Universitari i Politècnic La Fe Ethics Committee (IIS La Fe, Avenida Fernando Abril Martorell, Torre 106 A 7planta, 46026 Valencia, Spain) on December 4th, 2017, with registration number 2017/0506. The patient information sheet was explained and all subjects and their legal guardians gave their informed consent for inclusion before they participated in the study.

Participants

All participants were recruited in Hospital Universitari i Politècnic La Fe between December 2017 and January 2020 by screening from among all patients scheduled for cardiopulmonary exercise testing in the exercise physiology laboratory.

Inclusion criteria were defined as (1) age between 10 and 16 years; (2) height greater than 135 cm; (3) presence of a significant congenital heart abnormality; (4) abnormal exercise capacity, defined as a peak oxygen consumption and/or peak oxygen consumption of less than 80% of predicted values;²⁴ (5) willingness to be part of the study and participation commitment from the patients and their parents or legal tutors; (6) signature of the informed consent after thorough program and study information.

We excluded any patients presenting (1) personal history of documented life-threatening arrhythmias; (2) inability or contraindication to performing required physical activity; (3) significant depression of left or right ventricle function; (4) hypotensive response to exercise in CPET.

Safety considerations

All measurements, evaluations, and interventions performed in the context of the present study were performed in a safe environment, ensuring availability of resuscitation material and devices. Subject's vitals and continuous ECG (Nuubo[®] wearable ECG technology, Nuubo, 28043. Madrid. Spain) were monitored by a pediatric cardiologist.

Measurements

Anthropometric characteristics

Anthropometric measurements were collected in all participants, including weight (kg) and body fat percentage using an electronic scale TANITA BC-545N (TANITA Corp, Illinois 60005, USA), height (cm) using a manual scale (SECA, Hamburg 22089, Germany), and skinfolds (triceps, biceps, subscapular and suprailiac) with a Holtain Tanner/Whitehouse skinfold caliper Holtain Tanner (Holtain Ltd. Crosswell, UK.). BMI (kg/m²) was calculated by dividing weight by the square of height in meters. Standard deviation (SD) scores were calculated for weight, height, and BMI according to the Spanish population standards recently published by Carrascosa *et al.*²⁵

Muscle function

Handgrip strength (kg) was evaluated on both hands using a Jamar Plus+[®] device (Patterson Medical, Sammons Preston, Bolingbrook, IL, U.S.A.).²⁶ Results were compared to reference values in the owner's manual, available for ages 6-75 years. Biceps brachii and quadriceps femoris strength (Newton, N) were evaluated on arms and legs with a dynamometry Lafayette Manual Muscle Tester device (Lafayette, IN, U.S.A.).²⁷ Measuring technique is described by Bohannon.²⁸ Finally, the fatigue process of the triceps surae was evaluated using the single-heel rise test, with a maximum of 25 repetitions,^{29,30} taking this value as a reference because this is the average number of repetitions performed by healthy population.^{31,32} All strength measurement techniques were selected according to their validity, reliability, and ease of use in pediatric population,^{30,33,34} and in congenital heart disease children.³⁵

To minimize subject's training and motivation interference, careful procedure explanation was carried out, subjects were vigorously encouraged, and measurements were repeated until registration on three acceptable and reproducible values (difference < 10%), with one-minute rest between them, registering the highest.

All measurements were collected at the beginning of the program, after completion, and six months after the conclusion of the last session. All of the tests were performed at the same time of day.

Intervention

All participants were included in a pediatric CPRP named IMPROVE project. The IMPROVE intervention was designed following the American College of Sports Medicine (ACSM) Guidelines for exercise

prescription, considering the FITT (Frequency, Intensity, Type, and Time) principles for cardiac patients and adjusting them for the pediatric population.

Frequency was set two times a week for a total of 24 sessions. Sessions lasted 70 minutes, including endurance and strength-resistance training. Intensity was defined by the subject's CPET, initially aiming for a heart-rate (HR) near first ventilatory threshold (VT1) HR, displacing this target frequency along the program towards secondary ventilatory threshold (VT2) HR or a maximal HR of 75% of their peak HR in cases where VT2 was not available.

Heart rate (bpm), blood pressure (mmHg), peripheral oxygen saturation (SpO₂, %), and the patient's perceived exertion using the Borg CR-10 Scale were recorded at the beginning and the end of each session, and after the endurance and resistance training phases. Training was led by two experienced physiotherapists and supervised by a pediatric cardiologist.

Sessions were structured as follows: (1) Warm-up phase (5'): It included diaphragmatic breathing, articular mobility exercises, and light walk. (2) Endurance-training phase (20'): Exercise was carried out in a continuous modality using a treadmill (BH Fitness) and a static bicycle (BH Rhyno Max H491), including two minutes of warm-up and another two minutes of cool-down. The first eight sessions were performed in uniform continuous modality, adjusting intensity to subject's VT1 HR. In sessions 09-16, load was increased progressively up to VT2. The last eight sessions included rhythm modulations, switching to varying continuous training, oscillating between VT1 and VT2 HR.³⁶ (3) Resistance-training phase (20'): During the first eight sessions, subjects completed three series with four analytical exercises, working out especially eight muscle groups (deltoids, biceps brachii, triceps brachii, abdominals, trunk extensors, quadriceps, hamstrings, calves).^{18,37,38} They made 10-15 repetitions of each exercise, with a 20-second rest. The training was done with light and medium resistance bands. In the following eight sessions, we emphasized exercises that included neuromuscular control, by using gymnastics equipment like dumbbells, bosu, medicine balls, steps, pilates balls, and plyometric workout. These functional routines included four exercises with three series in each one. They completed 10-15 repetitions or 40-second work for each exercise, with a 20-second rest. During the last eight sessions, multi-circuits and adaptive non-competitive sports were trained, in addition to exercises related to daily living activities. Routines were performed in groups. As a complement, and to provide the patient with a recreational component, the last sessions sporadically included virtual reality games. (4) Respiratory-training phase (20'): As a final phase of muscular training, a respiratory musculature workout was performed using an Inspiratory Muscle Trainer Threshold (Respironics Respiratory Drug Delivery, UK), working at least 30% of the subjects' Maximum Static Inspiratory Pressure (MIP).³⁹⁻⁴¹ (5) *Cool-down phase (5 minutes)*. It included a light walk and body stretching.

Statistical analysis

Data treatment and visualization performed using Python open-source libraries including Numpy©, Pandas©, Matplotlib©, Seaborn©, Scipy© and StatsModel©. Distribution of quantitative variables was strongly tested for normality before inferential analysis by performing Shapiro-Wilk, D'Agostino K² and Anderson-Darling tests. The bivariate association was investigated using paired t-test in normally distributed variables and Wilcoxon signed-rank test for non-normally distributed. Bonferroni correction was applied to account for multiple measurement comparisons and potential alpha error. Data is presented as mean values±SD. A *p*-value < 0.05 was considered statistically significant. The sample size calculation for paired mean differences was calculated assuming a level of significance of 0.05, a statistical power of 70%, and a moderate effect size of 0.6 in favour of handgrip strength improvement, resulting in a minimum sample size of 14 patients.

Results

Population

All 353 children tested at the exercise physiology laboratory throughout the study duration were evaluated for eligibility for inclusion. 28 fulfilled inclusion criteria. From these, 13 subjects or their legal guardians declined participation in the study. The main reasons wielded to reject participation being geographical limitations and the time-consuming exigencies of the program, respectively. Amongst the patients that fulfilled clinical criteria, there were no significant differences between the ones that accepted and rejected participation in terms of gender, age, or anthropometric characteristics.

A total of 15 subjects were enrolled (median age 14.7 (Range 12.4-15.8), 60% male - 40% female). Patients diagnosis were Tetralogy of Fallot (6), Heart transplantation (3), D-Transposition of great arteries (2), Pulmonary Atresia with intact ventricular septum (1), Pulmonary atresia + VSD (1), repaired VSD (1), and repaired Taussig-Bing anomaly (1).

The demographic and anthropometric features of the study population are described in [Table 1](#). No significant differences were observed between boys and girls.

Program adherence and safety

All patients completed the study goal of performing more than 75% of the programmed training sessions. On average, each patient missed 3 training sessions (12%, range 1-5). We experienced an extraordinary predisposition from children and their families towards the training program, and a very thorough completion rate.

No adverse events were reported during rehabilitation, except for minor muscle stiffness in the first week of training. ECG showed no significant arrhythmias, only registering infrequent and non-perceived monotypic ventricular ectopy in one patient.

Muscle function

All participants successfully performed muscle function measurements at all programmed timepoints without any incidence. All patients were right-handed, and no significant differences were noticed in strength improvement between the dominant and non-dominant side of all studied muscle groups. Although baseline muscle strength was generally higher in dominant extremities, this difference resulted statistically non-significant in all muscle groups. A significant increase in strength after the training program was observed in all measured muscle groups, for both dominant and non-dominant sides. Muscle function measurement results before and after the program are summarized in [Table 2](#).

Handgrip strength increased an average of 4.1/4.7 kg (17/21%) in dominant/non dominant hands after training ($p < 0.01$). In order to normalize values and minimize the effect of mere growth, availability of reference values for our population allowed us to compare the handgrip percentage of predicted values recalculated with up to date height and weight. We acknowledged an increase from 37% to 44% ($p < 0.01$) in the dominant hand and 39% to 47% ($p < 0.01$) in the non-dominant hand percentage of predicted values.

A growth of biceps brachii strength was observed after training in both dominant (118 to 139 N, $p < 0.01$) and non-dominant arms (116 to 132 N, $p < 0.01$). Similarly, we evidenced an increment of

quadriceps femoris strength in dominant (160 to 204 N, $p < 0.01$) and non-dominant (153 to 185 N, $p < 0.01$) legs. Single-heel rise test performance rose from an average of 10.4 to 16 repetitions ($p = 0.018$) in the dominant leg and from 9.2 to 16.6 in non-dominant extremity ($p > 0.01$).

Follow up measurements interestingly revealed that 6 months after ceasing the CPRP there were no statistically significant changes in any of the tests performed, rendering the changes produced by sheer maturation non-significant, and supporting that the effect observed immediately after the intervention could be related to it. The results of the follow up-measurements and their comparison with the values at the time of completion of the program can be examined in [Table 3](#).

Discussion

This study has observed a general baseline impairment of peripheral muscle function in children with CHD, showing an improvement of hand, arm and leg muscle strength after a 24-session CPRP. Strength gain has been maintained after a period of 6 months following the intervention.

Muscle function alteration in relation to CHD has been a topic of infrequent but fruitful study over the last two decades. Even though muscle and bone structure in patients with CHD has been reported to be similar to healthy subjects when normalized by height,⁴² muscular weakness has been repeatedly pointed out in literature. A study carried out in adolescents and young adults with CHD by Fricke *et al.* revealed decreased muscle strength when compared to the general population.⁴³ Kröönström *et al.* published a handgrip strength a decrease of 90%/87% in males/females with CHD.⁴⁴ Our results show a notably more marked decrease in baseline handgrip strength in children with CHD. In our study, handgrip strength was the only parameter that could be compared to predicted values based on gender and age, showing a significant decrease compared to healthy subjects (35% to approximately 50% after rehabilitation).

Muscle function is a predictor of long term survival,⁴⁵ and both muscular strength and endurance have been related directly to exercise tolerance.⁴⁶ CPRP including aerobic and resistance training could be a good intervention for CHD children, as the increased exercise capacity observed after a period of training has been attributed more to peripheral than to central adaptations.⁴⁷ Even though some studies have measured the effect of a CPRP in children with CHD, very few have evaluated muscle function. Our group previously evaluated the benefits of cardiac training on respiratory muscle strength in this population, finding an improvement in MIP and distance achieved in a 6-minutes walking test.⁴¹ Other groups like Moalla *et al.* have observed a significant increase in maximal voluntary contraction, despite being a home-based intervention.⁴⁸ A study by Brassard *et al.* reports no significant improvement in maximal voluntary contraction or time-to-fatigue,⁴⁹ though these results could be due to reduced sample size ($n=4$). Our results show a considerable and statistically significant improvement in all measurements after completion of a cardiopulmonary training program, supporting the evidence of some of the previously cited studies.

Large heterogeneity exists in CPRP methodologies, favoring aerobic training over strength-resistance workout.^{23,50} Furthermore, these programs do not clearly describe any progression of the exercises during the program, except for Moalla *et al.*,⁴⁸ which recommends continuously adjusting training intensity to improve cardiorespiratory function and muscle performance. A highlight point of our study was the division of both endurance and strength-resistance training into three incremental phases, with eight sessions each. The first phase performs analytical workout of main muscle groups and assessment of subject's skills and deficiencies. Throughout the second phase, we perform strength exercises focused on neuromuscular control, since it has been proven that they promote the quality and efficiency of movement, in addition to preventing injuries due to lack of muscle control.⁵¹

The last sessions included non-competitive recreational games in order to promote functional training and emulate real life activities. This workout was also intertwined with virtual reality games that have demonstrated positive hemodynamic effects in patients with coronary disease⁵² and children with cystic fibrosis.⁵³

In addition to central and peripheral factors, impaired physical activity in these patients could also be the result of parental and environmental overprotection.^{54,55} Parental perception of their children constitutes an interesting discussion topic that involves healthcare specialists. Even though they consider themselves as maximum responsible for their children, they often feel insufficiently informed by health professionals. From this perspective, rehabilitation should have the ultimate goal of providing children with enough knowledge and confidence to catalyze their growth and maturation towards adulthood, and increase their perceived HRQoL.^{56,57}

Study limitations

The present study possesses limitations that could influence its interpretation. Firstly, the total sample size of the study is small, as described in most pediatric rehabilitation systematic reviews.²³ This phenomenon is due to the heavy time and resource requirements nature of CPRP. We considered it advisable to reduce the number of participants per group, to increase safety and training quality. A second limitation is diagnosis heterogeneity, which could affect the extrapolation of results to the whole population of CHD. This is caused by the variability of CHD susceptible to cardiac rehabilitation. Additionally, the lack of a control group constitutes a limitation. This design decision was made due to the scarce number of CHD patients, and the elevated time and resource cost for the control families. To counterweight this hindrance, potential confounding factors were discussed initially, and paramount confounding factors were identified as children growth and effect of training. To reduce the first, we used predicted values instead of absolute when possible, and compared the improvement experimented in the three months of training with the evolution of the same variable in the six-month period after the end of the program, giving an approximate estimate of the effect of natural growth. To minimize the second, we thoroughly trained the subjects prior to every measurement, and always aimed for consistency in the data acquisition process.

Conclusions

In conclusion, our results found an increase in peripheral muscle function after a three month 24-session CPRP in children with CHD. This improvement persisted 6 months after completion of the program. These results emphasize the positive influence of including strength-resistance training in pediatric CPRP. Further studies are paramount in order to potentially confirm and expand on this particular topic and generate a robust foundation of evidence to bring our practice and medical advice towards a healthier lifestyle for CHD children.

Author Contributions: Conceptualization, EPM, FFS, ACI and PSC; methodology, ACI, FFS, PSC and EPM; patient selection and recruitment, EPM, JICM, ACS; rehabilitation training, FFS, ACI, PSC, EPM; measures and data acquisition, FFS, ACI, PSC; software and statistical analysis, EPM; writing (original draft preparation), FFS, EPM, ACI; writing (review and editing), PSC, JIC, ACI, ACS, MIVA; resources, MIVA, PSC; All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Acknowledgments: We gratefully acknowledge Pilar Sepúlveda for his indefatigable support and unrelenting direction; José Miguel Sáez, Amparo Moya, Eladio Ruiz, Antonio Sánchez, and Belén Fernández for their support and pediatric cardiology expertise; Enrique Viosca for his support for the program; Lorena Saiz and Marta Martínez for their extraordinary assistance during exercise testing; Mónica Orts, Patricia Milotich and Paula Mas for collaborating in the social and psychological aspects of the program; Ana Bilbao for the nutritional counseling

and “Latiendo Juntos” association for their unconditional support to the program. Lastly, we would like to specially thank the families involved in the program for their immense commitment and their relentless fight to pursue better health for their children.

Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(12):1890-1900. doi:10.1016/S0735-1097(02)01886-7
2. Dolk H, Loane M, Garne E. Congenital heart defects in Europe: Prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation.* 2011;123(8):841-849. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958405
3. Willems R, Werbrouck A, De Backer J, Annemans L. Real-world healthcare utilization in adult congenital heart disease: A systematic review of trends and ratios. *Cardiol Young.* 2019;29(5):553-563. doi:10.1017/S1047951119000441
4. Hoffman JIE. The global burden of congenital heart disease. *Cardiovasc J Afr.* 2013;24(4):141-145. doi:10.5830/CVJA-2013-028
5. Khairy P, Ionescu-Iltu R, MacKie AS, Abrahamowicz M, Pilote L, Marelli AJ. Changing mortality in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(14):1149-1157. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.085
6. Erikssen G, Liestøl K, Seem E, et al. Achievements in congenital heart defect surgery : A prospective, 40-year study of 7038 patients. *Circulation.* 2015;131(4):337-346. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012033
7. Bartels MN, Whiteson JH, Alba AS, Kim H. Cardiopulmonary rehabilitation and cancer rehabilitation. 1. Cardiac rehabilitation review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87(3 SUPPL.):46-56. doi:10.1016/j.apmr.2005.11.027
8. Bertoletti J, Marx GC, Hattge Júnior SP, Pellanda LC. Qualidade de vida e cardiopatia congênita na infância e adolescência. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(2):192-198. doi:10.5935/abc.20130244
9. Amedro P, Dorka R, Moniotte S, et al. Quality of Life of Children with Congenital Heart Diseases: A Multicenter Controlled Cross-Sectional Study. *Pediatr Cardiol.* 2015;36(8):1588-1601. doi:10.1007/s00246-015-1201-x
10. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: Comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation.* 2005;112(6):828-835. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529800
11. Fredriksen PM, Therrien J, Veldtman G, et al. Lung function and aerobic capacity in adult patients following modified Fontan procedure. *Heart.* 2001;85(3):295-299. doi:10.1136/heart.85.3.295
12. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J.* 2010;31(23):2915-2957. doi:10.1093/eurheartj/ehq249
13. Greutmann M, Le TL, Tobler D, et al. Generalised muscle weakness in young adults with congenital heart disease. *Heart.* 2011;97(14):1164-1168. doi:10.1136/hrt.2010.213579
14. Acosta-Dighero R, Torres-Castro R, Rodríguez-Núñez I, et al. Physical activity assessments in children with congenital heart disease: A systematic review. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* Published online 2020:0-2. doi:10.1111/apa.15478
15. J.S. D, A.R. C, K.R. F, A. GS. Physical activity levels in adults with congenital heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(2):287-293. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L46650085%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1097/HJR.0b013e32808621b9%5Cnhttp://elvis.ubvu.vu.nl:9003/vulink?sid=EMBASE&issn=17418267&id=doi:10.1097/HJR.0b013e32808621b9&atitle=Physical+activi>
16. Rhodes J, Curran TJ, Camil L, et al. Impact of cardiac rehabilitation on the exercise function of children with serious congenital heart disease. *Pediatrics.* 2005;116(6):1339-1345. doi:10.1542/peds.2004-2697
17. Dontje ML. *Daily Physical Activity in Patients with a Chronic Disease.*; 2014. <http://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai%3Aub.rug.nl%3Adbi%2F5379a582f1b8b>
18. Longmuir PE, Brothers JA, De Ferranti SD, et al. Promotion of physical activity for children and adults with congenital heart disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127(21):2147-2159. doi:10.1161/CIR.0b013e318293688f
19. Washington RL, Bernhardt DT, Gomez J, et al. Strength training by children and adolescents. *Pediatrics.* 2001;107(6):1470-1472. doi:10.1542/peds.107.6.1470
20. Faigenbaum AD, Westcott WL, Micheli LJ, et al. The Effects of Strength Training and Detraining on

- Children. *J Strength Cond Res.* 1996;10(2):109-114. doi:10.1519/1533-4287(1996)010<0109:TEOSTA>2.3.CO;2
21. Thompson P. *ACSM Guidelines for Exercise Testing and Prescription Benefits and Risks Associated with Physical Activity.* Vol 10th Editi.; 2017.
 22. Tikkanen AU, Oyaga AR, Riaño OA, Álvaro EM, Rhodes J. Paediatric cardiac rehabilitation in congenital heart disease: A systematic review. *Cardiol Young.* 2012;22(3):241-250. doi:10.1017/S1047951111002010
 23. Gomes-Neto M, Saquetto MB, da Silva e Silva CM, Conceição CS, Carvalho VO. Impact of Exercise Training in Aerobic Capacity and Pulmonary Function in Children and Adolescents After Congenital Heart Disease Surgery: A Systematic Review with Meta-analysis. *Pediatr Cardiol.* 2016;37(2):217-224. doi:10.1007/s00246-015-1270-x
 24. Cooper D, Weiler-Ravell D. Gas Exchange Response to Exercise in Children. *Am Rev Respir Dis.* 1984;129(Suppl):547-548. doi:10.1007/s00246-015-1205-6
 25. Carrascosa A, Yeste D, Moreno-Galdó A, et al. Body mass index and tri-ponderal mass index of 1,453 healthy non-obese, non-undernourished millennial children. The Barcelona longitudinal growth study. *An Pediatría (English Ed.* 2018;89(3):137-143. doi:10.1016/j.anpede.2018.01.006
 26. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: Towards a standardised approach. *Age Ageing.* 2011;40(4):423-429. doi:10.1093/ageing/afr051
 27. Stark T, Walker B, Phillips JK, Fejer R, Beck R. Hand-held dynamometry correlation with the gold standard isokinetic dynamometry: A systematic review. *PM R.* 2011;3(5):472-479. doi:10.1016/j.pmrj.2010.10.025
 28. Bohannon RW. Test-retest reliability of hand-held dynamometry during a single session of strength assessment. *Phys Ther.* 1986;66(2):206-208. doi:10.1093/ptj/66.2.206
 29. Hébert-Losier K, Newsham-West RJ, Schneiders AG, Sullivan SJ. Raising the standards of the calf-raise test: A systematic review. *J Sci Med Sport.* 2009;12(6):594-602. doi:10.1016/j.jsams.2008.12.628
 30. Yocum A, McCoy SW, Bjornson KF, Mullens P, Burton GN. Reliability and validity of the standing heel-rise test. *Phys Occup Ther Pediatr.* 2010;30(3):190-204. doi:10.3109/01942631003761380
 31. Svantesson U, Österberg U, Thomeé R, Grimby G. Muscle fatigue in a standing heel-rise test. *Scand J Rehab Med.* 1998;30:67-72.
 32. Lunsford BR, Perry J. The standing heel-rise test for ankle plantar flexion: Criterion for normal. *Phys Ther.* 1995;75(8):694-698. doi:10.1093/ptj/75.8.694
 33. Van Den Beld WA, Van Der Sanden GAC, Sengers RCA, Verbeek ALM, Gabreëls FJM. Validity and reproducibility of the jamar dynamometer in children aged 4-11 years. *Disabil Rehabil.* 2006;28(21):1303-1309. doi:10.1080/09638280600631047
 34. Hébert LJ, Maltais DB, Lepage C, Saulnier J, Crête M, Perron M. Isometric muscle strength in youth assessed by hand-held dynamometry: A feasibility, reliability, and validity study: A feasibility, reliability, and validity study. *Pediatr Phys Ther.* 2011;23(3):289-299. doi:10.1097/PEP.0b013e318227ccff
 35. Neidenbach RC, Oberhoffer R, Pieper L, et al. The value of hand grip strength (HGS) as a diagnostic and prognostic biomarker in congenital heart disease. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2019;9(S2):S187-S197. doi:10.21037/cdt.2019.09.16
 36. Pallone G, Palmieri M, Cariati I, et al. Different continuous training modalities result in distinctive effects on muscle structure, plasticity and function. *Biomed Reports.* 2020;12(5):267-275. doi:10.3892/br.2020.1283
 37. American College of Sports Medicine. *ACSM's Health-Related Physical Fitness Assessment Manual.* Lippincott Williams & Wilkins.; 2013.
 38. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. *2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.* Vol 139.; 2019. doi:10.1161/CIR.0000000000000603
 39. Hill K, Cecins NM, Eastwood PR, Jenkins SC. Inspiratory muscle training for patients with chronic obstructive pulmonary disease: A practical guide for clinicians. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(9):1466-1470. doi:10.1016/j.apmr.2010.06.010
 40. Laohachai K, Winlaw D, Selvadurai H, et al. Inspiratory muscle training is associated with improved inspiratory muscle strength, resting cardiac output, and the ventilatory efficiency of exercise in patients with a fontan circulation. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(8):1-12. doi:10.1161/JAHA.117.005750
 41. Ferrer-Sargues FJ, Peiró-Molina E, Salvador-Coloma P, et al. Cardiopulmonary rehabilitation improves respiratory muscle function and functional capacity in children with congenital heart disease. A prospective cohort study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(12). doi:10.3390/ijerph17124328
 42. Witzel C, Sreeram N, Coburger S, Schickendantz S, Brockmeier K, Schoenau E. Outcome of muscle and bone development in congenital heart disease. *Eur J Pediatr.* 2006;165(3):168-174. doi:10.1007/s00431-005-0030-y
 43. Fricke O, Witzel C, Schickendantz S, Sreeram N, Brockmeier K, Schoenau E. Mechanographic

- characteristics of adolescents and young adults with congenital heart disease. *Eur J Pediatr*. 2008;167(3):331-336. doi:10.1007/s00431-007-0495-y
44. Kröönström LA, Johansson L, Zetterström AK, Dellborg M, Eriksson P, Cider Å. Muscle function in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2014;170(3):358-363. doi:10.1016/j.ijcard.2013.11.014
 45. Artero EG, Lee D, Lavie CJ, et al. Effects of muscular strength on 1. Artero EG, Lee D, Lavie CJ, España-Romero V, Sui X, Church TS, et al. Effects of muscular strength on cardiovascular risk factors and prognosis. *J Cardiopulm Rehabil [Internet]*. 2012;32(6):351-8. Available from: <https://doi.org/10.1097/HCR.0b013e3182642688>. Effects *J Cardiopulm Rehabil*. 2012;32(6):351-358. doi:10.1097/HCR.0b013e3182642688.Effects
 46. Moalla W, Dupont G, Costes F, Gauthier R, Maingourd Y, Ahmaidi S. Performance and muscle oxygenation during isometric exercise and recovery in children with congenital heart diseases. *Int J Sports Med*. 2006;27(11):864-869. doi:10.1055/s-2006-923787
 47. Mezzani A, Corrà U, Giannuzzi P. Central adaptations to exercise training in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev*. 2008;13(1):13-20. doi:10.1007/s10741-007-9053-y
 48. Moalla W, Elloumi M, Chamari K, et al. Training effects on peripheral muscle oxygenation and performance in children with congenital heart diseases. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2012;37(4):621-630. doi:10.1139/H2012-036
 49. Brassard P, Poirier P, Martin J, et al. Impact of exercise training on muscle function and ergoreflex in Fontan patients: A pilot study. *Int J Cardiol*. 2006;107(1):85-94. doi:10.1016/j.ijcard.2005.02.038
 50. Duppen N. *Exercise Training in Children and Young Adults with Congenital Heart Disease: Rationale, Effects and Impact on Quality of Life*.
 51. Small C. *Kinetic Control - The Management of Uncontrolled Movement*. Vol 14.; 2013. doi:10.1016/j.ptsp.2012.09.001
 52. Alves da Cruz MM, Ricci-Vitor AL, Bonini Borges GL, Fernanda da Silva P, Ribeiro F, Marques Vanderlei LC. Acute Hemodynamic Effects of Virtual Reality-Based Therapy in Patients of Cardiovascular Rehabilitation: A Cluster Randomized Crossover Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020;101(4):642-649. doi:10.1016/j.apmr.2019.12.006
 53. Del Corral T, Cebrià Iranzo MÀ, López-de-Uralde-Villanueva I, Martínez-Alejos R, Blanco I, Vilaró J. Effectiveness of a home-based active video game programme in young cystic fibrosis patients. *Respiration*. 2018;95(2):87-97. doi:10.1159/000481264
 54. Neshteruk CD, Nezami BT, Nino-Tapias G, Davison KK, Ward DS. The influence of fathers on children's physical activity: A review of the literature from 2009 to 2015. *Prev Med (Baltim)*. 2017;102:12-19. doi:10.1016/j.ypmed.2017.06.027
 55. Dua JS, Cooper AR, Fox KR, Graham Stuart A. Exercise training in adults with congenital heart disease: Feasibility and benefits. *Int J Cardiol*. 2010;138(2):196-205. doi:10.1016/j.ijcard.2009.01.038
 56. Wenstrom KD. Cardiac Disease. *Protoc High-Risk Pregnancies An Evidence-Based Approach Sixth Ed*. Published online 2015:128-138. doi:10.1002/9781119001256.ch15
 57. Moola F, Faulkner GEJ, Kirsh JA, Kilburn J. Physical activity and sport participation in youth with congenital heart disease: Perceptions of children and parents. *Adapt Phys Act Q*. 2008;25(1):49-70. doi:10.1123/apaq.25.1.49

Figure Legends

Figure 1. Percentage of predicted handgrip strength in dominant hand before, after, and 6 months after completion of the cardiopulmonary rehabilitation program.

Figure 2. Percentage of predicted handgrip strength in non-dominant hand before, after, and 6 months after completion of the cardiopulmonary rehabilitation program.