



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**RESPUESTAS AL EJERCICIO FÍSICO
MEDIADAS POR HIF-1 EN
PACIENTES CON EPOC RESIDENTES
A 2600 m.s.n.m**

WILDER ANDRES VILLAMIL PARRA

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de ciencias, Departamento de Biología
Doctorado en ciencias Biología
Bogotá D.C, Colombia
2023

RESPUESTAS AL EJERCICIO FÍSICO MEDIADAS POR HIF-1 EN PACIENTES CON EPOC RESIDENTES A 2600 m.s.n.m

WILDER ANDRES VILLAMIL PARRA

Tesis de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

Doctor en ciencia – Biología

Director (a):

Ph.D ERICA MABEL MANCERA SOTO

Codirector (a):

Ph.D EDGAR CRISTANCHO MEJÍA

Línea de Investigación:

Fisiología y bioquímica aplicada a la actividad física, el ejercicio y el deporte

Grupo de Investigación:

Grupo de investigación en adaptaciones a la hipoxia y al ejercicio

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de ciencias, Departamento de Biología

Doctorado en ciencias Biología

Bogotá D.C, Colombia

2023

La vida no es fácil, para ninguno de nosotros. Pero, ¿qué importa! Hay que perseverar y, sobre todo, tener confianza en uno mismo. Hay que sentirse dotado para realizar algo y ese algo hay que alcanzarlo.

Marie Skłodowska-Curie

Solvitur ambulando

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor.

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.



Wilder Andres Villamil Parra

Fecha 26/07/2023

Agradecimientos

Al Doctorado en Ciencias – Biología de la Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá D.C, por facilitar las herramientas y recursos necesarios para el desarrollo de esta investigación y de todo mi proceso de formación doctoral. Es y seguirá siendo un orgullo ser parte de la UN.

A la Dra. Érica Mancera Soto y el Dr. Edgar Cristancho Mejía, mis directores de tesis, quienes con su gestión y generosidad académica permitieron el desarrollo de esta investigación. Valoro mucho su apoyo, respaldo, aporte y respeto por mis ideas y procesos investigativos. Espero poder seguir creando conocimiento a su lado.

A los docentes, investigadores y estudiantes del Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología de la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona, por permitirme desarrollar mi pasantía de investigación; sus conocimientos y practicas investigativas renovaron mi motivación por la investigación. Quiero agradecer especialmente al Dr. Ramón Torrella, su apoyo incondicional, humildad, conocimiento y constante voluntad de enseñanza fue trascendental para la conclusión de esta tesis.

Agradezco incansablemente a los pacientes que participaron en esta investigación y a sus familiares. El compromiso, esfuerzo, la cálida acogida en sus hogares, pero sobre todo los momentos de sudor, risas y dialogo, son la mejor retribución. Todos los minutos vividos con ustedes me motivan a seguir aprendiendo y trabajando.

Agradezco a mi familia quienes son mi fuente de inspiración y fortaleza. A mi madre hermosa Olga Lucia, mi tía María Yolanda, Malejita, Caro, Yenny y a mi Dunnita, mil y mil gracias. Es un honor ser parte de esta hermosa familia.

Final y más importantemente, quiero agradecer a mi esposa Luisa Moscoso Loaiza. Gracias por el apoyo, respaldo, motivación, inspiración, paciencia y resiliencia en los momentos difíciles. Este camino no pudo ser posible sin ti amor.

¡Todo el esfuerzo valió la pena!

Resumen

RESPUESTAS AL EJERCICIO FÍSICO MEDIADAS POR HIF-1 EN PACIENTES CON EPOC RESIDENTES A 2600 m.s.n.m

Antecedentes: A pesar del conocimiento sobre la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y los mecanismos celulares de reacción a la hipoxia, se desconocen cuáles los niveles de referencia del HIF-1 en EPOC a gran altitud y su relación con el Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y de la Eritropoyetina (EPO) antes y después del ejercicio físico.

Objetivo: Determinar los efectos del ejercicio sobre la vía de señalización de HIF-1 α , la función cardiopulmonar y la calidad de vida en pacientes con EPOC residentes a gran altitud.

Métodos: Pacientes con EPOC físicamente inactivas residentes en gran altitud, comparados con sujetos control sanos. Intervención: programa de ejercicio físico domiciliario multimodal de 8 semanas (8-WVP) compuesto por ejercicio respiratorios, resistencia cardiopulmonar, fuerza resistencia, flexibilidad y sesiones de educación en salud. Variables primarias: concentración plasmática de HIF-1 α , EPO y VEGF en reposo, 30 minutos y 24 horas después de ergoespirometría. Variables secundarias: espirometría, hemograma, rendimiento físico, test funcionales de aptitud física y calidad de vida asociada a la salud.

Resultados: Los niveles de HIF-1 α fueron más altos en los pacientes EPOC que en los controles. El ejercicio disminuyó los niveles de HIF-1 α en 25 %, aumentó el nivel de VEGF en 34 % y la EPO en 23 % en pacientes con EPOC. Existe una correlación negativa entre HIF-1 α y el $\dot{V}O_{2\text{pico}}$, VE, CVF, FEF 25-75%, MCV y MCH. El rendimiento físico de los EPOC aumentó en todas las pruebas de aptitud física.

Conclusión: Los niveles de HIF-1 α en los EPOC fueron significativamente más altos que en personas sanas antes del ejercicio. Los niveles de VEGF y EPO aumentaron a pesar de la disminución de HIF-1 posterior al ejercicio.

Registro del ensayo: NCT04955977 [ClinicalTrials.gov, WHOICRTP]

X RESPUESTAS AL EJERCICIO FÍSICO MEDIADAS POR HIF-1 EN PACIENTES
CON EPOC RESIDENTES A 2600 m.s.n.m

Palabras clave: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Ejercicio físico; hipoxia; factor inducible por hipoxia; Aptitud física.

Abstract

RESPONSES TO PHYSICAL EXERCISE MEDIATED BY HIF-1 IN PATIENTS WITH COPD RESIDING AT 2600 m

Background: Despite the knowledge about Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and the cellular mechanisms of reaction to hypoxia, the levels of HIF-1 in COPD at high altitudes and its relationship with the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), and Erythropoietin (EPO) before and after physical exercise.

Objective: To determine the effects of exercise on the HIF-1 α signaling pathway, cardiopulmonary function, and quality of life in high-altitude residents with COPD.

Methods: Physically inactive COPD patients residing at high altitude, compared with healthy control subjects. Intervention: 8-week multimodal home physical exercise program (8-WVP) composed of respiratory exercise, cardiopulmonary resistance, strength resistance, flexibility and health education sessions. Primary variables: plasma concentration of HIF-1 α , EPO and VEGF at rest, 30 minutes and 24 hours after ergospirometry. Secondary variables: spirometry, blood count, physical performance, functional physical fitness tests, and quality of life associated with health.

Results: HIF-1 α levels were higher in COPD than in controls. Exercise will increase HIF-1 α levels by 25%, increase VEGF level by 34%, and EPO by 23% in COPD patients. There is a negative connection between HIF-1 α and $\dot{V}O_{2peak}$, VE, FVC, FEF 25-75%, MCV and MCH. EPOCs' physical performance increased in all physical fitness tests.

Conclusion: HIF-1 α levels in COPDs were significantly higher than in healthy people before exercise. VEGF and EPO levels increased despite the post-exercise HIF-1 decrease.

Trial Registry: NCT04955977 [ClinicalTrials.gov, WHOICRTP]

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease; Physical exercise; Hypoxia; Hypoxia inducible factor; Physical aptitude

Contenido

INTRODUCCIÓN	1
1. CAPÍTULO 1. MARCO REFERENCIAL	5
1.1 ANTECEDENTES	5
1.1.3 Comportamiento del HIF-1 en EPOC	13
1.1.4 Mecanismo y respuestas biomoleculares dependientes del HIF-1 en EPOC	13
1.1.5 Conclusiones de la revisión sistemática	16
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
1.3 JUSTIFICACIÓN	19
2. CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO	27
2.1 ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC) Y MECANISMOS DE RESPUESTA A CONDICIONES DE ESTRÉS FISIOLÓGICO	27
2.1.1 Adaptaciones ventilatorias en EPOC frente a hipercapnia	31
2.1.2 Adaptaciones ventilatorias en EPOC frente a hipoxemia	31
2.2 FACTOR 1 INDUCIBLE POR LA HIPOXIA (HIF-1)	32
2.3 EJERCICIO FÍSICO EN PERSONAS CON EPOC	39
2.3.1 EPOC, HIF-1 y metabolismo en el ejercicio físico	40
3. CAPÍTULO 3. MARCO METODOLÓGICO	51
3.1 OBJETIVOS	51
3.1.1 Objetivos específicos	51
3.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	51
3.2.1 Sub preguntas de investigación	51
3.3 HIPÓTESIS	52
3.3.1 Hipótesis estadísticas	52

3.4	DISEÑO DEL ESTUDIO	53
3.5	PARTICIPANTES	56
3.5.1	Selección	56
3.5.2	Determinación del tamaño de la muestra	57
3.5.3	Reclutamiento	59
3.5.4	Asignación de grupos y cegamiento	59
3.5.5	Descripción de los participantes	60
3.6	INTERVENCIÓN	63
3.6.1	Descripción de la intervención	63
3.6.2	Explicación de la elección de los comparadores	66
3.6.3	Criterios para suspender o modificar las intervenciones	66
3.6.4	Estrategias para mejorar la adherencia a la intervenciones	66
3.6.5	Disposiciones para la atención posterior a la intervención	67
3.7	VARIABLES DE RESULTADO	67
3.7.1	Resultados primarios	67
3.7.2	Resultados secundarios	67
3.8	CRONOLOGÍA DE LOS PROCEDIMIENTOS	70
3.9	RECOPIACIÓN Y GESTIÓN DE DATOS	73
3.9.1	Planes de evaluación y recopilación de resultados	73
3.9.2	Gestión de datos	73
3.10	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	73
3.11	SUPERVISIÓN Y SEGUIMIENTO	74
3.11.1	Grupos participantes	74
3.11.2	Juicios de auditoría del proyecto	75
3.12	ASPECTOS ÉTICOS	75

3.12.1	Aprobación de la ética de la investigación	75
3.12.2	Consentimiento informado	75
3.12.3	Confidencialidad	76
3.13	FINANCIAMIENTO	76
4.	CAPÍTULO 4. INFORME DE PRODUCCIÓN CIENTÍFICA	77
3.14	ARTÍCULOS CIENTÍFICOS ACEPTADOS	77
3.15	ARTÍCULOS CIENTÍFICOS EN REVISIÓN EDITORIAL	78
4.3	ACTIVIDADES DE APROPIACIÓN SOCIAL DEL CONOCIMIENTO	79
5.	CAPÍTULO 5. RESULTADOS	81
5.1	SECCIÓN 1. PRUEBA DE ESFUERZO CARDIOPULMONAR EN EPOC A GRAN ALTITUD.	82
5.2	SECCIÓN 2. HIF-1A, EPO, VEGF Y FUNCIÓN CARDIOPULMONAR EN PACIENTES CON EPOC RESIDENTES EN ALTAS ALTITUDES	91
5.3	SECCIÓN 3. CAMBIOS EN LA APTITUD FÍSICA FUNCIONAL Y LA CALIDAD DE VIDA EN PERSONAS CON EPOC A GRAN ALTITUD	113
6.	DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	129
3.16	UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS EN LA ATENCIÓN DE LA EPOC	133
3.17	APORTES METODOLÓGICOS DE ESTA INVESTIGACIÓN	134
7.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	136
7.1	CONCLUSIONES	136
7.2	RECOMENDACIONES	138

Lista de figuras

Capítulo 1

- Figura 1. Flujograma PRISMA de búsqueda.

Capítulo 2

- Figura 2: Factor 1 inducible por hipoxia (HIF) en normoxia.
- Figura 3. Degradación del Factor 1 inducible por hipoxia (HIF) en normoxia.
- Figura 4. Comportamiento del Factor inducible por hipoxia (HIF) en hipoxia.

Capítulo 3

- Figura 5. Diseño del estudio.
- Figura 6. Diagrama de flujo de participantes – CONSORT.
- Figura 7. Programa de ejercicio físico 8-WVP.
- Figura 8. Cronología de matrícula, intervenciones y evaluaciones.

Capítulo 4

Sección 1

- Figura 9. Resultados de la CPET.

Sección 2

- Figura 10. Niveles plasmáticos de HIF, VEGF y EPO.
- Figura 11. Resultados de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (CPET) y de la espirometría.
- Figura 12. Frecuencia cardíaca, equivalentes respiratorios y FEF 25-75%.

Sección 3

- Figura 13. Condición física funcional antes y después de 8-WVP.
- Figura 14. Comparación de COPD y CTRL después de 8-WVP.

Anexos

- Anexo 1. Lista de evaluación metodológica para ensayos clínicos PEDro.
- Anexo 2. Lista de evaluación metodológica para artículos de revisión PRISMA.
- Anexo 3. Lista de evaluación metodológica para estudios observacionales STROBE.
- Anexo 4. Formato consentimiento informado.
- Anexo 5. Listado de cumplimiento de recomendaciones SPIRIT.
- Anexo 6. Formato Historia Clínica de la investigación.
- Anexo 7. Formato de asistencia a sesiones y control de signos vitales de ingreso y egreso a cada sesión.
- Anexo 8. Resumen gráfico revisión sistemática.

Lista de tablas

Capítulo 1

- Tabla 1. Síntesis de artículos seleccionados.

Capítulo 3

- Tabla 2. Resumen de inscripción, intervenciones y evaluaciones – Diagrama SPIRIT.
- Tabla 3. Escenarios de muestra calculados para las variables de respuesta.
- Tabla 4. Características de los participantes.

Capítulo 4

Sección 1

- Tabla 5. Información del paciente y protocolos CPET.

Sección 2

- Tabla 6. Parámetros hematológicos relacionados con los glóbulos rojos.
- Tabla 7. Correlaciones entre proteínas plasmáticas y resultados de espirometría, cuadro hemático y CPET posterior al programa de intervención.

Lista de abreviaturas

- BF: Siglas inglés de Frecuencia respiratoria
- PBMC: siglas en inglés de Células mononucleares de sangre periférica
- CAT: Cuestionario de Calidad de vida en personas con EPOC
- CPET: Prueba de esfuerzo cardiopulmonar
- EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- EPO: Eritropoyetina
- FCmax: frecuencia cardíaca máxima
- FEF25-75%: Flujo espiratorio forzado 25-75% durante la mitad media de la FVC
- FEV1: Volumen espirado forzado en el primer segundo
- FIH-1: Factor Inhibidor de HIF-1
- FVC: Capacidad Vital Forzada
- HDAC: Histona Desacetilasa
- Hct: Hematocrito
- HIF-1: Factor Inducible por Hipoxia
- HIF-1 α : Factor 1 inducible por Hipoxia – Subunidad alfa
- HIF-1 β : Factor Inducible por Hipoxia sub unidad beta
- HP: hipertensión pulmonar
- HR: Siglas en inglés Frecuencia cardíaca.
- HRmax: siglas en inglés para frecuencia cardíaca máxima
- IMC: índice de masa corporal
- MCH: Hemoglobina corpuscular media

- MET: equivalentes metabólicos
- mMRC: escala de disnea del Consejo de Investigación Médica
- PEF: Flujo espiratorio máximo
- PO₂: Presión parcial de oxígeno
- RBC: recuento de glóbulos rojos
- Ret: recuento de reticulocitos
- ROS: siglas en inglés de Especies reactivas de oxígeno
- RQ: Cociente respiratorio
- SpO₂: Saturación de oxígeno medida por oximetría de pulso
- SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
- VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular
- $\dot{V}E/VO_2$: equivalente respiratorio de oxígeno
- $\dot{V}E/VCO_2$: equivalente respiratorio de dióxido de carbono
- VCM: Volumen corpuscular medio
- VO₂peak: consumo máximo de oxígeno
- 6MWT: prueba de marcha de 6 minutos
- 8-WVP: programa de variante de 8 semanas
- 30secSTS: 30 segundos de prueba de estar sentado
- [Hb]: concentración de hemoglobina

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una obstrucción crónica del flujo de aire asociada con inflamación de las vías respiratorias, remodelación del parénquima pulmonar e hipoxemia. Los síntomas clínicos con mayor incidencia en los pacientes con EPOC son la disnea, la tolerancia limitada al esfuerzo físico, el deterioro funcional y el deterioro de la calidad de vida (1). Sin embargo, aspectos ambientales como la exposición aguda o crónica a ambientes de hipoxia hipobárica suponen un perjuicio aún mayor para el estado clínico y el rendimiento físico de estos pacientes (2–4).

La exposición a hipoxia asociada a patologías pulmonares, esfuerzo físico o disminución de la PaO_2 atmosférica conduce a cambios a nivel celular relacionados con el estrés oxidativo, aumento de especies reactivas de O_2 , autofagia mitocondrial y apoptosis celular (5). El Factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1) es la molécula reguladora maestra involucrada en los diferentes mecanismos resultantes de una baja exposición de PaO_2 . El HIF-1 desencadena varias respuestas a la hipoxia, al regular la expresión de múltiples genes que inciden en los procesos de síntesis de proteínas de adaptación a bajas PaO_2 , relacionadas con procesos de angiogénesis, la eritropoyesis y la regulación metabólica (6,7), implicados en el rendimiento físico.

La exposición a hipoxia hipobárica se ha utilizado como estrategia para optimizar el rendimiento físico tras la activación de vías de señalización derivadas del aumento de HIF-1 (8). El ejercicio físico es un potente estimulador biomolecular de los sistemas hematopoyético (9), muscular (10) y endocrino (11). Por tal motivo, se han desarrollado diferentes estrategias de entrenamiento físico terapéutico en condiciones de hipoxia en enfermedades crónicas no transmisibles como las cardiopatías, la hipertensión arterial, los síndromes metabólicos, la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 (11).

Actualmente, existe evidencia científica sobre cómo los mecanismos fisiopatológicos de la EPOC afectan la expresión de HIF-1 (12–14) y su relación con la respuesta inflamatoria de la vía aérea, la inflamación crónica del parénquima pulmonar (15,16) y la regeneración vascular (17); especialmente en pacientes con EPOC fumadores. No obstante, se desconocen los niveles de HIF-1 α en pacientes

con EPOC que residen en ambientes de hipoxia altitudinal y que simultáneamente están expuesto a un estímulo hipoxémico adicional asociado con el ejercicio (6).

Por lo tanto, esta investigación buscó determinar el efecto de un programa de ejercicio físico de 8 semanas sobre la concentración plasmática de HIF-1 α , en pacientes con EPOC, residentes en gran altitud. Adicionalmente, se establecieron los efectos sobre la angiogénesis y la eritropoyesis a través de la determinación del Factor del Crecimiento Endotelial vascular y la eritropoyetina y los cambios en las células rojas y las en la función ventilatoria. Finalmente, se evaluaron y correlacionaron los resultados hormonales con los obtenidos en la evaluación de rendimiento físico, la cual contempló ergoespirometría, dinamometría, pruebas de campo de aptitud física funcional, calidad de vida asociada a la salud y disnea.

Este documento está estructurado por 5 capítulos que corresponden tanto al desarrollo teórico y referencial de la temática, como a la propuesta metodológica y resultados obtenidos. Los capítulos se presentan de la siguiente manera:

Capítulo 1: Marco referencial. En este capítulo se presentan los antecedentes científicos relacionados con EPOC, ejercicio físico e hipoxia, en formato artículo científico tipo revisión sistemática. Se realizó un proceso riguroso y metodológico de selección de los documentos más apropiados para la construcción del marco referencial, la identificación del problema y el planteamiento de la justificación de esta investigación.

Capítulo 2: Marco teórico. En este capítulo se presentan en primer lugar los aspectos conceptuales puntuales de la EPOC, sus factores etiológicos, cuadro clínico y características fisiopatológicas. Posteriormente, se relacionan los aspectos específicos de la hipoxia y el HIF-1 y su efecto sobre la síntesis de proteínas relacionadas con procesos de angiogénesis y eritropoyesis. Finalmente, se hace un abordaje de los aspectos conceptuales de la relación de la síntesis proteica mediada por HIF con el rendimiento físico y la función pulmonar.

Capítulo 3: Marco metodológico. En este se puntualizan los objetivos, preguntas e hipótesis de investigación. Consecuentemente, se describen las características de la población de estudio, los procesos metodológicos de las evaluaciones realizadas, y los aspectos específicos de la intervención.

Capítulo 4: Informe de producción científica: En este se describen las publicaciones, ponencias y actividades de apropiación social del conocimiento producto del desarrollo de esta investigación.

Capítulo 5: Resultados. Se presentan los resultados obtenidos durante el desarrollo de esta investigación. La presentación de los resultados se realiza por secciones. Cada sección representa un grupo de resultados encontrados. La sección 1 describe los resultados de la prueba de ejercicio cardiopulmonar (CPET) que se desarrolló para pacientes con EPOC residentes a gran altitud. La sección 2 presenta los resultados encontrados antes y después de la intervención entorno a las proteínas de interés (HIF-1 α , VEGF y EPO) y su relación con los resultados de la CPET, función pulmonar y el hemograma. Finalmente, la sección 3 presenta los efectos del programa de intervención sobre la aptitud física funcional, la calidad de vida asociada a la salud y la disnea de pacientes con EPOC residentes a >2500 m.

Capítulo 6: Discusión de resultados. En este capítulo se presenta la discusión integradora de cada uno de los resultados obtenidos en cada segmento de la investigación. Así mismo, se presentan los aportes clínicos y metodológicos de esta investigación, las limitaciones, fortalezas y perspectivas futuras.

Referencias

1. Pérez N, Murillo R, Pinzón C, Hernández G. Smoking Attributable Costs of Lung Cancer, COPD, and AMI in Colombia (A PAHO Multicentric Project). *Rev Col Can.* 2007;11(4):241-9.
 2. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(4):347-65. DOI: 10.1164/rccm.201204-0596PP.
 3. Echave J, Comeche L, Cosio B, Soler J, Garcia R, Ribera X. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. Related to disease severity? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:1307-14. DOI: 10.2147/COPD.S71849
 4. Watier T, Sanchez A. Micro-RNAs, Exercise and Cellular Plasticity in Humans: The Impact of Dietary Factors and Hypoxia. *Microna.* 16 de agosto de 2017;6(2):110-124. DOI:10.2174/2211536606666170519133144.
 5. Fu X, Zhang F. Role of the HIF-1 signaling pathway in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Ther Med.* 2018 Dec;16(6):4553-4561. 2018. DOI: 10.3892/etm.2018.6785
 6. Shukla S, Walters E, Simpson J, Keely S, Wark P, O'Toole R. Hypoxia-inducible factor and bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2020;25(1):53-63. DOI:10.1111/resp.13722
- narrative review. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2020;12:22. DOI: 10.1186/s13102-020-00167

1. Capítulo 1. Marco referencial

1.1 Antecedentes

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es uno de los problemas respiratorios de mayor impacto en salud pública porque compromete la función pulmonar, la funcionalidad y la calidad de vida de la persona (1). De acuerdo a la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), en el mundo fallecen entre 3 a 5 millones de personas a causa de esta enfermedad o sus comorbilidades (2). La GOLD establece la necesidad de promover tratamientos que disminuyan la morbimortalidad de esta enfermedad y que a su vez mejoren la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes con EPOC. Dentro de los abordajes más recomendados para la atención integral de la EPOC se encuentra la práctica regular de ejercicio físico, dado que es una estrategia terapéutica de bajo costo y de fácil aplicabilidad para reducir las complicaciones respiratorias y comorbilidades asociadas con la enfermedad (3).

El ejercicio físico genera respuestas celulares y biomoleculares que favorecen el ciclo y funcionamiento celular; aspectos como la eficiencia transcripcional y transduccional para síntesis de proteínas, el aumento de la liberación hormonal y la optimización metabólica son algunos de sus beneficios. Múltiples estudios han establecido que el ejercicio físico es un estímulo hipóxico (4,5) y por ello evoca respuestas moleculares que favorecen las adaptaciones a la hipoxia, mediante la activación del Factor 1 Inducible por la Hipoxia (Hypoxia-Inducible Factor 1) (7), el cual, es el principal regulador de las respuestas celulares ante el déficit de O₂ (6-8).

Estudios realizados en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de pacientes con EPOC exponen la presencia de cambios en las concentraciones nucleares del HIF-1; por lo cual, los mecanismos transcripcionales para la expresión de genes sensibles a O₂ como el de la Eritropoyetina (EPO), el del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), y múltiples factores inflamatorios están modificados en la EPOC (5,9). No obstante, el conocimiento actual sobre las respuestas hormonales mediadas por HIF-1 y su comportamiento posterior a la práctica del ejercicio físico en personas con EPOC es desconocido.

Con la finalidad de determinar los antecedentes y marco referencial de esta temática se realizó una revisión sistemática integrativa de literatura científica publicada en revistas indexadas en las bases de datos Science Direct, PubMed, Scielo y PEDro. Se utilizó como términos de búsqueda Mesh: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Hypoxia; Epigenomics; Exercise*, y términos no Mesh: *Hypoxia Inducible Factor (HIF-1)*. Se consideraron publicaciones resultado de investigaciones originales sobre EPOC, HIF-1 y ejercicio físico.

Se establecieron como criterios de inclusión: artículos observacionales, ensayos clínicos y artículos de revisiones; los cuales, contaron un valor mínimo de evaluación metodológica de 8 en escala PEDro para ensayos clínicos (Anexo 1), 16 en la lista de chequeo PRISMA para revisiones (Anexo 2) y 18 en la lista de verificación STROBE para estudios observacionales (Anexo 3). Así mismo, se tuvieron en cuenta artículos que describieran respuestas biomoleculares de genes sensibles a O₂ en personas con EPOC, artículos que relacionaran como abordaje el ejercicio físico, publicaciones que vincularan dentro de sus variables resultados la medición de HIF-1 y respuestas hormonales asociadas a la síntesis de VEGF y EPO. Por otro lado, se plantearon como criterios de exclusión publicaciones que hubieran incluido personas con enfermedad respiratoria diferente a EPOC, estudios en personas con diagnóstico médico de anemia, enfermedad hepática, enfermedad renal crónica, enfermedades reumatológicas o antecedentes de hemorragia digestiva y publicaciones que no documentaran respuestas biomoleculares en las variables resultados. Finalmente, se estipuló como límites de búsqueda a artículos publicados en revistas indexadas, en idioma inglés, español y portugués y publicaciones que no fueran literatura gris.

La búsqueda y selección de los artículos se desarrolló por revisores cegados. El investigador principal de esta investigación realizó la búsqueda, 2 revisores realizaron la selección de los artículos a partir del cumplimiento de criterios de inclusión, exclusión y los puntajes mínimos en la evaluación de la calidad metodológica. Cuando se presentaron desacuerdos, se consultó al tercer revisor para la discusión y decisión final de inclusión o exclusión de los artículos.

Los artículos incluidos fueron analizados de forma distinguida por los revisores; se descartaron estudios repetidos, que no cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión. Los estudios fueron evaluados metodológicamente de forma individual y de acuerdo a su tipología: 1. Estudios observacionales mediante la declaración *Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology* (STROBE) que es una lista conformada por 22 puntos en la cual se relacionan todos los apartados de los artículos, 2. Ensayos clínicos Aleatorizados por medio de escala PEDro de 10

puntos para la evaluación de la validez interna, 3. Revisiones sistemáticas mediante la lista de chequeo establecida por PRISMA en la cual se determina la calidad del artículo en 27 ítems (Tabla 1).

Se identificaron 75 estudios de los cuales se seleccionaron 40 que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión (Figura 1). La información extraída de los artículos seleccionados se organizó en torno a 3 temas: 1. HIF-1 en normoxia e hipoxia, 2. HIF-1 en EPOC, 3. Ejercicio físico en personas con EPOC: mecanismo y respuestas biomoleculares dependientes de HIF-1.

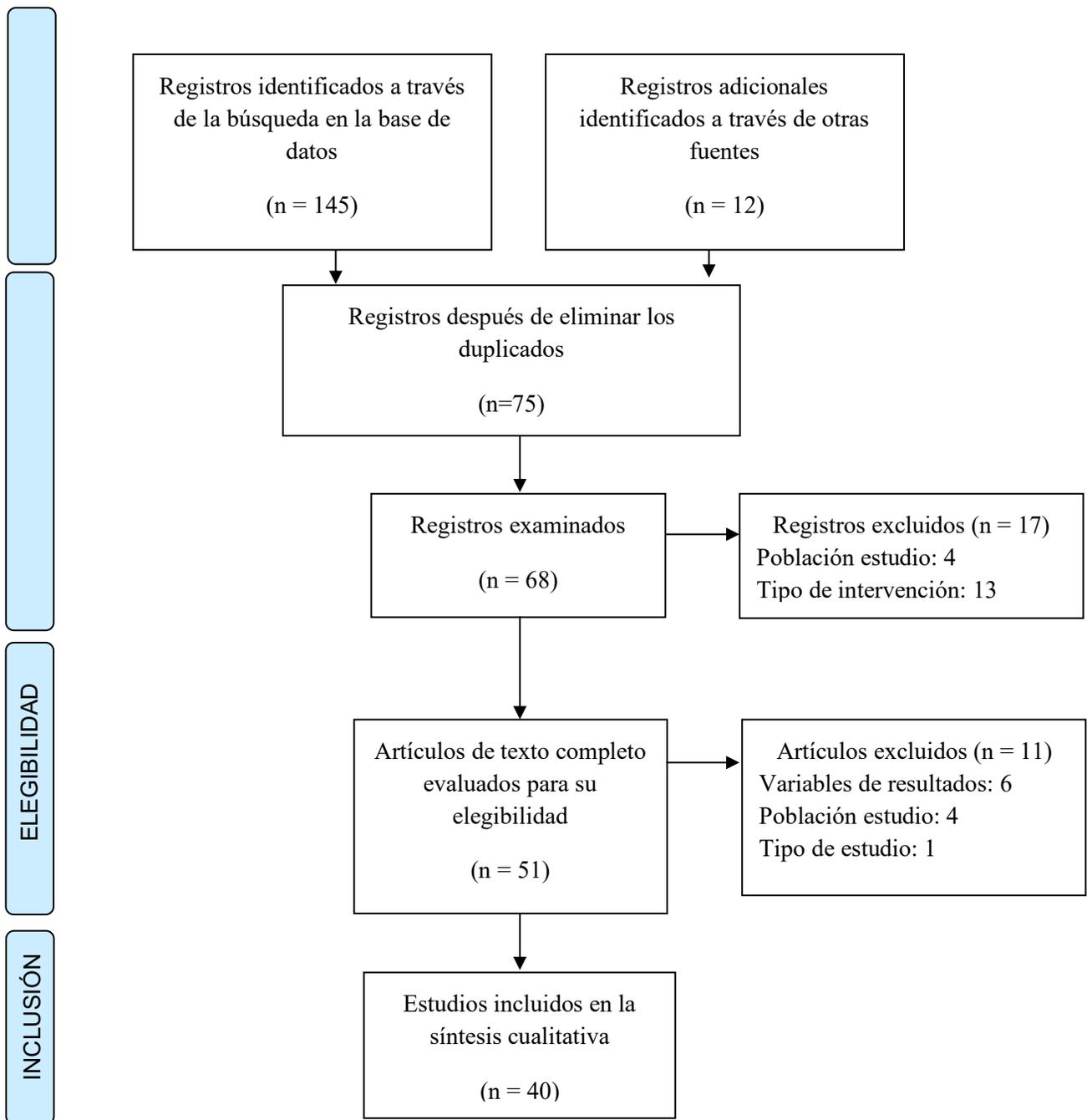


Figura 1. Flujograma PRISMA de búsqueda

Tabla 1. Síntesis de artículos seleccionados

Autor	Año.	Resultados	Tipo artículo	Calidad
¹⁸ To et al.	2012	La inducción de HIF-1 α bajo hipoxia es significativamente menor en pacientes con EPOC que en no fumadores y fumadores sin EPOC (P < 0.05 y P < 0.01, respectivamente).	Observacional	Declaración STROBE 20/22
¹⁷ Yasuo et al.	2011	En EPOC se presenta disminución HIF-1 α y HDAC2, Disminución HIF-1 α y VEGF, menor VEF1, cambios en los niveles de proteína VEGF y HIF-1 α no relacionados con la edad.	Observacional	Declaración STROBE 18/22
³⁸ Tsantes et al.	2004	El porcentaje de la F-célula es elevado en el grupo de COPD (P < 0,01). La tensión eritropoyética aguda lleva a incremento de glóbulos rojos relativamente inmaduros.	Observacional	Declaración STROBE 19/22
²³ Gustafsson et al.	1999	El ejercicio aumenta la expresión de VEGF mRNA en el 178% y HIF-1 β en el 340%, pero no HIF-1 α y FGF-2.	Observacional	Declaración STROBE 20/22
¹⁶ Chen et al.	2020	La concentración sérica de HIF-1 α es significativamente mayor en los pacientes con EPOC estable (37,34 \pm 7,20 pg / ml) que en los sujetos sanos (29,55 \pm 9,66 pg / ml, P <0,001).	Observacional	Declaración STROBE 20/22
⁵ Fu et al.	2018	La expresión de HIF-1 α está asociada positivamente con la expresión de VEGF y VEGFR2. Aumento de la expresión de HIF-1 α , VEGF y VEGFR2 según la gravedad de la EPOC.	Observacional	Declaración STROBE 20/22
⁸ Lee et al.	2019	Personas con EPOC presentan buena respuesta a corticoides por aumento de sitios de CpG en PRKAG2 con diferentes niveles de metilación en pacientes con EPOC.	Observacional	Declaración STROBE 21/22
²⁷ Kollert et al.	2013	217 sujetos (67,0%) mostraron niveles normales de Hb, 46 (14,9%) tenían anemia, y 56 (18,1%) tenía policitemia.	Observacional	Declaración STROBE 20/22
⁷ Drevytska et al.	2012	El nivel de HIF-1 α , HIF-2 α , y HIF-1 β mRNA no cambió significativamente en el corazón, pulmón, riñón y tejidos musculares, pero la expresión de HIF-3 α mRNA fue fuertemente elevada en todos los tejidos investigados.	Observacional	Declaración STROBE 19/22
²² Mounier et al.	2010	Se presentan diferencias musculares específicas en la expresión de HIF-1 α y de VEGF dentro del músculo esquelético humano en descanso en condiciones normóxia.	Observacional	Declaración STROBE 19/22
²⁴ Lundby et al.	2006	El nivel del mRNA de subunidades de HIF-1 α y de HIF-2 α aumenta con ejercicio. El ejercicio indujo un aumento (P<0.05) de HIF-1 α y el doblez mRNA de HIF-2 α en 6h.	Observacional	Declaración STROBE 20/22
¹⁴ Brunelle et al.	2005	La expresión de Glutación Peroxidasa impide la estabilización hipóxica de HIF-1 alfa. En efecto la detección de oxígeno depende de ROS pero independiente de la Fosforilación Oxidativa.	Observacional	Declaración STROBE 18/22
⁹ Ito et al.	2005	El tejido pulmonar de personas con EPOC presenta reducciones en actividad de HDAC y aumentos en el ARNm interleukin-8. La actividad de HDAC es menor en EPOC, con respecto a controles	Observacional	Declaración STROBE 19/22

10 RESPUESTAS AL EJERCICIO FÍSICO MEDIADAS POR HIF-1 EN PACIENTES
CON EPOC RESIDENTES A 2600 m.s.n.m

³⁰ Mason et al.	2004	Los cambios inducidos por ejercicio fueron significativos en la expresión de genes relacionados con HIF-1alpha (HIF-1 α), generando cambios en actividades de enzimas glucolíticas.	Observacional	Declaración STROBE 20/22
¹⁵ Manalo et al.	2005	245 puntas del gene mostraron aumento de 1,5 dobles en la expresión en respuesta a hipoxia y en respuesta a AdCA5; 325 puntas de prueba del gene demostraron disminución de 1,5 dobles de la expresión en respuesta a hipoxia.	Observacional	Declaración STROBE 20/22
¹³ Kamura et al.	2000	La proteína VHL es directamente responsable de la regulación de los niveles celulares de HIF1alpha dirigiéndose a ella para Ubiquitinación y Proteólisis.	Observacional	Declaración STROBE 19/22
¹² Maxwell et al.	1999	Las células VHL-defectuosas presentan activación de HIF-1. La reexpresión del pVHL restauró inestabilidad oxígeno-dependiente.	Observacional	Declaración STROBE 19/22
¹¹ Semenza et al.	1992	Se identificó un potenciador de 50 nucleótidos del gen humano de eritropoyetina 3' - secuencia que flanquea que puede mediar una inducción transcripcional séptuple en respuesta a la hipoxia.	Observacional	Declaración STROBE 19/22
³⁷ Schwandt et al.	1991	Los glóbulos rojos aumentaron debido a la hemoconcentración, mientras que 31 h más adelante los valores disminuyeron debido a la hemodilución.	Observacional	Declaración STROBE 19/22
³⁴ Lijnen et al.	1988	La actividad de la Lactato-Deshidrogenasa en plasma y la concentración de la mioglobina aumentaron en la maratón y disminuyeron posterior a 7 días.	Observacional	Declaración STROBE 19/22
³⁵ Robertson et al.	1988	Reducción de 1,9 +/- 2,4% (medio +/- SD) en el volumen del plasma (P<0,05), aumento en osmolalidad del suero a partir del 277 +/- 4 mOsm.kg-1 a 291 +/- 14 mOsm.kg-1 (P<0,05).	Observacional	Declaración STROBE 18/22
³² Davidson et al.	1987	Aumento progresivo en el volumen plasmático (17,4% +/- 12,2% en 24 h), aumento progresivo y significativo en MCH y MCHC (P<0.05).	Observacional	Declaración STROBE 19/22
³⁶ Stäubli et al.	1986	VCM disminuyó en 4,9% (p=0,001), MCV (CC) aumentó en 1,9% (P<0,05), MCHC aumentó en 4% y MCHC disminuyó alrededor de 3% (P<0.05).	Observacional	Declaración STROBE 19/22
³³ Dickson et al.	1982	Los niveles de la Ferritina del suero pueden ser inferiores en una proporción de corredores de la distancia. El entrenamiento diario puede hacer que los niveles sean elevados entre 6-14 días.	Observacional	Declaración STROBE 19/22
²¹ O'Shea et al.	2007	Grupo experimental aumentó su fuerza del extensor de la rodilla por 4,9 kg más que el grupo de control. Esta ganancia no se mantuvo en la semana 24.	Ensayo clínico.	Escala PEDro 8/10
²⁶ Constantin et al.	2013	Personas con EPOC expuestas a ejercicio físico presentan mayor expresión de proteínas Catabólicas, Anabólicas y Miógenas a las 24 h, 4 semanas y 8 semanas de ejercicio.	Ensayo clínico.	Escala PEDro 8/10
⁴³ Iepsen et al.	2016	Las fibras musculares glicolíticas tipo IIa fueron reducida después de la intervención entre 48% [SD 11] hasta el 42%	Ensayo clínico.	Escala PEDro 8/10

[SD 10], P<0.05). El entrenamiento se presenta capillarización muscular.				
⁴² Amin et al.	2014	El ejercicio incrementa el tiempo de resistencia 134s (EPOC) versus 59 s (Control) (P=0.041), incrementa la fuerza muscular en 11,8 kg por semana de entrenamiento (P<0.001).	Ensayo clínico.	Escala PEDro 9/10
²⁵ Calik-Kutukcu et al.	2017	El grupo de tratamiento aumentó significativo la fuerza prensil, carga de trabajo máxima del ergómetro, disminuyó la disnea y ritmo cardiaco en ADL (P < 0.05).	Ensayo clínico.	Escala PEDro 9/10
⁴⁵ Covey et al.	2014	Grupo control con incremento de VEF1 %pred 40 ± 10, VO(2peak) %predicho, 71 ± 22, índice de masa libre de grasa 19,5 ± 3,1, mayor adquisición de la resistencia periférica del muscular (p<0.05)	Ensayo clínico.	Escala EDro 8/10
²⁸ Elkhateeb et al.	2015	Personas con EPOC mejoran en el desempeño de 6MWD (valor de p 0,001), la puntuación BODE (p=0,001), FEV1 (p=0,006), FVC (p=0,002), descenso de 66,7% en la calificación de disnea.	Revisión	Declaración PRISMA 26/27
⁴⁴ Byers et al.	2019	Los pulmones de los modelos murinos con normalidad en síntesis de VEGF de mostrar mayor distensibilidad estática que modelos con EPOC.	Revisión	Declaración PRISMA 12/27
⁶ Shukla et al.	2020	El HIF-1 α es un importante regulador transcripcional de las respuestas celulares a la hipoxia, los oxidantes y la inflamación en los pulmones de los pacientes con EPOC.	Revisión	Declaración PRISMA 20/27
¹⁰ Semenza.	2012	Los factores hipoxia-inducibles (HIFs) son los activadores transcriptionales que funcionan como reguladores principales de la homeostasis del oxígeno en todas las especies.	Revisión	Declaración PRISMA 18/27
¹⁹ O'Shea et al.	2009	18 ECAs demostraron los efectos moderados para los aumentos en fuerza muscular después de ejercicio progresivo a corto plazo de la resistencia.	Revisión	Declaración PRISMA 21/27
⁴⁰ Semenza G.	2007	La subunidad HIF-1alpha es regulada por la Hidroxilación de O ₂ dependiente del residuo 402, 564, o ambos. La actividad de la Hidroxilasa se inhibe en presencia de concentraciones bajas de O ₂ .	Revisión	Declaración PRISMA 17/27
²⁹ Trompete ro et al.	2015	Incremento de la Eritropoyetina y de los Reticulocitos con el incremento en la altura por descenso de las reservas de la Ferritina y un incremento de la Transferrina.	Revisión	Declaración PRISMA 16/27
³¹ Jelkmann, W.	2003	La estimulación de la producción de EPO a PO ₂ puede ser desadaptativa, si se desarrolla eritrocitosis, como se observa en habitantes de gran altitud.	Revisión	Declaración PRISMA 19/27
⁴ Watier et al.	2017	Los factores relevantes sobre la modulación de miARN durante el ejercicio son el modo de ejercicio, el estado nutricional, el uso de ayudas ergogénicas y la exposición a hipoxia.	Revisión	Declaración PRISMA 19/27
⁴¹ Villamil et al.	2018	Medición de la capacidad aeróbica 6MWT, el cicloergómetro (p=<0.001). Medición de la fuerza con test	Revisión	Declaración PRISMA 19/27

incremental de los miembros superiores y dinamometría
($p < 0.006$).

ADL: siglas en inglés para Actividades de la vida diaria, Hb: Hemoglobina, HIF-1: Factor Inducible por Hipoxia, HIF-1 α : Factor 1 inducible por hipoxia – Subunidad alfa, HIF-1 β : Factor Inducible por Hipoxia sub unidad beta, EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, HDAC2: Histona Desacetilasa 2, mRNA: Siglas en inglés para Ácido Ribonucleico mensajero, FEV1: Volumen espirado forzado en el primer segundo, FVC: Capacidad Vital Forzada, FGF-2: Factor de crecimiento de fibroblastos 2, MCH: Hemoglobina corpuscular media, ROS: Siglas en inglés de Especies reactivas de oxígeno, VEGF: Siglas en inglés para Factor de Crecimiento Endotelial Vascular, VEGFR2: Receptor 2 de Factor de Crecimiento Endotelial Vascular, VHL: Proteína Von Hippel-Lindau, 6MWT: Prueba de marcha de 6 minutos

1.1.2 HIF-1 en normoxia e hipoxia

Las investigaciones desarrolladas por Semenza et al. (10,11), han establecido que los mecanismos de respuesta ante condiciones de déficit de presión parcial de oxígeno (PO_2), son regulados por HIF-1. Este factor, mediante la activación o silenciamiento en la transcripción de diferentes productos génicos modifica la expresión de ARN mensajero (ARNm) que incide sobre la síntesis proteica requerida para la adaptación a la hipoxia.

El HIF-1, es un heterodímero compuesto por dos subunidades: una subunidad reguladora (HIF-1 α) y una subunidad constitutiva (HIF-1 β). La subunidad HIF-1 α está ubicada en el citoplasma y es constantemente degradada en normoxia, y la subunidad HIF-1 β se ubica a nivel nuclear (12). En condiciones de normoxia, el HIF-1 α es degradado rápidamente por vía proteosomal mediante dos procesos: 1. Hidrolización en los sitios de unión de los residuos de prolina P564 y P402 por proteína VHL a la subunidad HIF-1 α , 2. Activación del Factor Inhibidor HIF-1 (FIH-1) sobre el residuo de asparagina de N803(13).

En condiciones de hipoxia o frente al incremento de Especies Reactivas de Oxígeno (ROS) a nivel mitocondrial se genera una disminución de la degradación citoplasmática de HIF-1 α asociada a la reducción de O_2 (14); por tanto, se presenta la translocación nuclear de la subunidad alfa con posterior dimerización con la subunidad beta, activando el factor de transcripción HIF-1 para la transcripción y síntesis de ARNm de genes específicos (11). Dentro de los genes activados frente a bajas concentraciones citoplasmáticas de O_2 , resaltan los genes codificantes de EPO y del VEGF, los cuales se activan para favorecer la cinemática del O_2 a nivel tisular (15).

1.1.3 Comportamiento del HIF-1 en EPOC

Las publicaciones científicas alrededor de las respuestas mediada por HIF-1 frente a la hipoxia en la EPOC, son pocas y divergen entre sí; mientras que algunas establecen una retroalimentación negativa del HIF-1 para la expresión de genes de adaptación, otras plantean un incremento en la respuesta del HIF-1 por agudización de la hipoxia. No obstante, ninguna de las publicaciones encontradas se desarrolló en pacientes con EPOC que adicionalmente fueran expuestos a hipoxia altitudinal o a ejercicio.

Dual et al. (7), Chen et al. (16) y Lee et al.(8), establecen que los cambios que tienen lugar en el parénquima pulmonar como consecuencia de la EPOC generan trastornos de la difusión de O₂, agudizando la hipoxia y aumentando la expresión de HIF-1 y la síntesis de proteínas como la EPO y el VEGF. Por otra parte, la investigación realizada por Xiang et al. (5) determinó que en PBMC de personas con EPOC se presenta mayor concentración de HIF-1 que conlleva a un incremento hasta del 62,5% mayor en la expresión de VEGF en comparación con sujetos sanos (P<0,05).

No obstante, Yasuo et al. (17), afirma que a medida que la EPOC progresa clínicamente, la expresión de genes, como el que codifica para VEGF, se reduce a causa del descenso de la concentración nuclear de HIF-1 α por disminución en la actividad enzimática de la Histona Desacetilasa 7 (HDAC-7), encargada de la translocación de la subunidad alfa al núcleo. Por otra parte, To et al. (18) exponen que la expresión de HIF-1 α aumenta de 12 a 24 veces en personas sin EPOC ($7,4 \pm 2,6$ P=0,03), mientras que en personas con EPOC se presenta solamente un incremento de 4 veces ($1,6 \pm 0,38$ P=0,03), lo cual se refleja en una disminución de hasta 20 veces la expresión del ARNm de VEGF en personas con EPOC.

Ito et al. (9), a partir del análisis molecular de tejido pulmonar de personas con EPOC encontraron valores significativamente menores (P=0,03) en la expresión de ARNm de HDAC-2: de $0,016 \pm 0,008$ para EPOC grado 4, $0,024 \pm 0,075$ y $0,068 \pm 0,017$ en personas sanas. Este hallazgo implica una disminución en la modificación estructural de la cromatina para facilitar la expresión génica de hormonas adaptativas a hipoxia frente a una baja PO₂. Aspecto que se relaciona con la publicación de Fu et al. (5), quienes determinaron que en la EPOC leve (GOLD 1 y 2) se presentan concentraciones de HIF-1 α significativamente menores que en la EPOC severa (GOLD 3 y 4).

1.1.4 Mecanismo y respuestas biomoleculares dependientes del HIF-1 en EPOC

La evidencia científica es contundente en la demostración acerca de cómo la práctica de ejercicio físico en pacientes con EPOC mejora la calidad de vida de estas personas, dado que aumenta la

tolerancia a la fatiga por incremento en la capacidad aeróbica y favorece la eficiencia muscular al aumentar la fuerza muscular (19,20). Las respuestas hormonales durante el ejercicio físico en pacientes con EPOC se dan a través de dos procesos principales: 1. Expresión y síntesis de VEGF, angiogénesis y fortalecimiento muscular, 2. Expresión y síntesis de EPO, eritropoyesis y rendimiento aeróbico (21).

1.1.4.1 Expresión y síntesis de VEGF, angiogénesis y fortalecimiento muscular

Mounier et al. (22), determinan que la angiogénesis en el tejido muscular es consecuencia de la acción de HIF-1 sobre la transcripción y transducción de VEGF. Por consiguiente, la concentración de HIF-1 en el músculo estriado está condicionada al metabolismo predominante de las fibras y a la demanda física a la que se le expone. Por otro lado, los estudios realizados por Gustafsson et al. (23), y Lundby et al. (24), demuestran que el ejercicio físico induce incremento del HIF-1 equivalente al al de las concentraciones de ARNm de VEGF en tejido muscular (4).

Por otro lado, estudios *in vitro* en PBMC expuestas a hipoxia hipobárica, señalan cambios significativamente diferentes en la transcripción de genes de adaptación a la hipoxia en personas con EPOC vs personas sanas. To et al. (18), afirman que a bajas PO_2 se presenta una disminución plasmática de hasta de 20 veces en la expresión de ARNm de VEGF en PBMC de personas con EPOC en comparación con personas sanas no fumadoras ($P < 0,05$), lo cual puede incidir sobre la angiogénesis muscular durante la hipoxia.

A pesar de no encontrar publicaciones que relacionen las modificaciones hormonales relacionadas con la angiogénesis muscular y las concentraciones de HIF-1 en personas con EPOC en ejercicio físico o en hipoxia altitudinal, si existe una fuerte evidencia sobre los beneficios del ejercicio sobre el funcionamiento muscular en personas con EPOC. Autores como O'Shea et al. (20), Calik-Kutukcu et al. (25), y Constantin et al. (26) establecen que frente a entrenamientos de fuerza se presenta un incremento significativo de la masa magra y del desempeño y la fuerza muscular central y periférica. Por otro lado, el estudio realizado por Elkhateeb et al. (28), basado en un programa de entrenamiento de fuerza, demostró un incremento del 57,8% al 66,7% de la tolerancia a la disnea y un aumento entre el 60% y el a 85,9% de la Capacidad Vital Forzada (FVC).

A pesar de encontrar múltiple evidencia de los beneficios del ejercicio físico sobre el desempeño muscular ventilatorio y periférico, no se encontraron publicaciones que soporten a nivel molecular los efectos del ejercicio físico sobre la respuesta adaptativa mediada por HIF-1 y la síntesis de VEGF

en ejercicio. No se encuentran publicaciones que realicen un acercamiento de los cambios en la síntesis proteica relacionada con la angiogénesis en EPOC a gran altitud, estos no han sido investigados o publicados.

1.1.4.2 Expresión y síntesis EPO, eritropoyesis y rendimiento aeróbico

El aumento en la eficiencia de transporte de O₂ por el ejercicio físico, está determinado por el incremento en la eritropoyesis como resultado de: 1. La actividad de HIF-1 en la transcripción y transducción de ARNm específicos para la síntesis de EPO, y 2. El cambio en la ferrocínética a nivel de fibroblastos intestinales peritubulares, lo cual favorece la activación de la síntesis de EPO (6,29). Investigaciones realizadas por Mason et al. (30), y Jelkmann (31) señalan que el ejercicio físico como estímulo hipoxémico incrementa la actividad HIF-1 por disminución en la degradación proteosomal del HIF-1 y HIF-2 en el citoplasma celular. De esta forma, la concentración nuclear de HIF-1 incrementa la síntesis de EPO y modifica la ferrocínética para favorecer la eritropoyesis (29).

El entrenamiento aeróbico de larga duración es una estrategia eficiente para mejorar el rendimiento físico mediante el incremento en la eritropoyesis mediada por HIF-1. Autores como Davidson et al. (32), Dickson et al. (33), Lijnen et al. (34), Robertson et al. (35), Staubli y Roessler (36), han demostrado que el ejercicio de características aeróbicas genera un aumento considerable en el recuento de eritrocitos, la concentración de hemoglobina y la masa de hemoglobina. De acuerdo a estas investigaciones, la respuesta eritrocitaria generada por la actuación del HIF-1 α incrementa la eritropoyesis como mecanismo compensador a la hipoxemia inducida por el ejercicio.

El incremento de la eritropoyesis como respuesta a la hipoxia está sujeta a la exposición a ambientes o condiciones de baja PO₂ (37); no obstante, antecedentes patológicos de trastornos en la difusión de O₂, promueven respuestas hematológicas adaptativas a la hipoxia. Estudios realizados en EPOC bajo condiciones hipóxicas, exponen que la transformación estructural de la cromatina es diferente en comparación a las personas sanas; generando silenciamiento o activación de la expresión (9). En personas con EPOC, los cambios post-transcripcionales están asociados a modificaciones en la actividad de la HDAC-2 y HDAC-7, lo cual disminuye la expresión de la EPO. Ito et al (9), sugieren que en células hematológicas y pulmonares de personas con diagnóstico de EPOC se presenta una disminución de 92% en la actividad de la HDAC-2 en comparación con sujetos no fumadores y sin antecedentes de enfermedad pulmonar (No fumadores $1,60 \pm 0,16$; Estadio 1 $(0,750 \pm 0,077$; Estadio 2 y 3 $0,300 \pm 0,073$; Estadio 4 $0,120 \pm 0,042$), lo cual disminuye la expresión de ARNmEPO e incrementa la expresión de genes inflamatorios como ARNmIL8. En efecto, las personas con EPOC

pueden presentar cambios hematológicos como consecuencia de una eritropoyesis acelerada o incompleta, como macrocitosis e incremento porcentual de células con Hb fetal(38).

No se encontraron estudios que mencionen datos relacionado con los niveles de HIF-1 y EPO en pacientes con EPOC posterior a un programa de ejercicio físico o bajo hipoxia altitudinal. Adicionalmente, no se encontraron publicaciones que relacionen los cambios en la eritropoyesis con los niveles de HIF-1 o la aptitud física máxima.

1.1.5 Conclusiones de la revisión sistemática

Semenza et al. (10,11), instauran que organismos metazoos como la especie humana, despliegan mecanismos biomoleculares para el funcionamiento celular frente a variaciones en la disminución de O₂. Estos mecanismos se fundamentan en variaciones epigenéticas que favorecen o silencian la expresión genética y la posterior síntesis de proteínas necesarias para el mantenimiento de las funciones metabólicas celulares (11, 39,40). Estas respuestas celulares están instauradas por la actuación del HIF-1 como factor de transcripción primordial para la regulación de genes sensibles a O₂ (10).

La EPOC por ser causante de trastornos en el intercambio de O₂, conllevaría a un aumento en la concentración nuclear HIF-1, lo cual generaría un incremento en la transcripción de genes respondedores a la hipoxia y posteriormente en la síntesis de proteínas como la EPO y el VEGF. Sin embargo, en esta revisión se relacionan artículos que soportan este postulado (5,7-8,16) y otros que lo contradicen (17,18). Si bien se encontraron publicaciones que relacionan HIF-1 y las respuestas transcripcionales y traduccionales para EPO y VEGF estos resultados son contradictorias y no tienen en cuenta factores ambientales como la hipoxia altitudinal. Si bien se encuentran estudios que estipulan una retroalimentación positiva del HIF-1 para la expresión o silenciamiento de genes susceptibles al O₂, existen otros que plantean retroalimentación negativa.

Es conocido que los programas de rehabilitación pulmonar se fundamentan en el entrenamiento de resistencia aeróbica; por lo cual, consideramos que el ejercicio físico favorece los procesos de eritropoyesis por incremento en la concentración y actividad del HIF-1 y por los cambios en la cinemática del Fe; sin embargo, esto está sujeto a estudios que lo demuestren.

Por otro lado, es habitual que en los procesos de rehabilitación de personas con EPOC el entrenamiento de la fuerza muscular se oriente en el fortalecimiento de músculos involucrados en procesos ventilatorios; por lo cual, se infiere que el incremento de la fuerza puede estar asociado al

aumento en la angiogénesis en las fibras musculares asociadas a la respiración; lo cual, puede estar asociado a cambios en la concentración plasmática o muscular del VEGF. No obstante, este tipo de respuesta puede ser variante a razón de la presencia de hipoxia altitudinal, dado que sería un estímulo adicional al cual está expuesto el paciente con EPOC.

Lo encontrado en esta revisión establece tres aspectos puntuales: 1. Existe una diversidad de resultados relacionados con HIF-1 y las respuestas asociadas a la angiogénesis y la eritropoyesis en la EPOC, 2. El ejercicio físico favorece el desempeño funcional y al aumento de la aptitud física, lo cual, evidentemente está relacionado con cambios en la concentración de HIF-1 y su incidencia sobre los procesos hematológicos y vasculares, 3. No se encontraron estudios que se desarrollaran en pacientes con EPOC frente a hipoxia altitudinal, de manera que las respuestas hormonales a la hipoxia y al ejercicio pueden ser diferentes a lo encontrado. Por tanto, es necesario promover investigaciones que aborden herramientas terapéuticas habituales en la atención de pacientes con EPOC como el ejercicio físico y profundicen en el conocimiento de los mecanismos moleculares que las sustentan, con el fin de promover la traslacional y la medicina de precisión.

1.2 Planteamiento del problema

Gregg L. Semenza, William Kaelin Jr y Peter J. Ratcliffe establecen que organismos metazoos como la especie humana, presentan mecanismos biomoleculares para la homeostasis del O₂, basados en cambios moleculares que permiten regular o modificar las respuestas necesarias para el mantenimiento de las funciones metabólicas celulares (1,2). El HIF-1 α es el sensor molecular primordial para la regulación de genes condicionados por O₂ en células nucleares; por lo cual, promueven mecanismos adaptativos a la hipoxia como la eritropoyesis, la angiogénesis, cambios en el metabolismo oxidativo, modificación de la respuesta vascular pulmonar, entre muchos otros (3).

Investigaciones realizadas en células pulmonares de personas con EPOC han demostrado cambios en las concentraciones celulares del HIF-1 α , variaciones en la síntesis de EPO y del VEGF e incremento de hormonas asociadas a factores proinflamatorios. No obstante, estas respuestas moleculares no han sido estudiadas en EPOC en condiciones de gran altitud y bajo estímulos adicionales de hipoxia como el ejercicio físico.

Es conocido que fisiopatológicamente la EPOC cursa con disminución en la difusión de O₂ a través de la barrera hematogaseosa generando hipoxemia, hipercapnia, cambios hematológicos y modificaciones en la dinámica de perfusión tisular. No obstante, a pesar de un gran interés y desarrollo de investigaciones científicas en EPOC, en ejercicio físico y en las respuestas celulares

en condiciones de gran altitud, en el momento, se desconocen las respuestas de HIF-1 α en personas con EPOC que residen a gran altitud y que realizan ejercicio físico. Así mismo, no se ha estudiado la relación entre HIF-1 α , y proteínas promotoras de eritropoyesis y angiogénesis. En consecuencia, se identifican como problema los siguientes aspectos:

- Pese al gran interés sobre las respuestas fisiológicas a la hipoxia y el conocimiento fisiopatológico de la EPOC, se desconoce los niveles plasmáticos de HIF-1 α en personas con EPOC residentes a gran altitud.
- A pesar del conocimiento sobre los cambios en la síntesis de EPO y VEGF frente a condiciones de hipoxia hipobárica e hipoxemia por ejercicio en sujetos sedentarios, deportistas o personas con diversas enfermedades cónicas no transmisibles, se desconoce los niveles plasmáticos de estas proteínas en personas con EPOC a gran altitud.
- Pese a que se reconoce que la eritropoyesis y la angiogénesis es mediada por HIF-1 α como mecanismo de respuesta a condiciones de hipoxia; se desconoce la relación entre HIF-1 α , EPO y VEGF, en personas con EPOC a gran altitud.
- Si bien se conoce el efecto del ejercicio físico en el HIF-1 y su incidencia sobre genes regulados por O₂ en condiciones de hipoxia en sujetos sanos y enfermos, en el momento, no se conocen los cambios causados por el ejercicio físico en los niveles plasmáticos de HIF-1 α , EPO y VEGF en personas con EPOC a gran altitud.
- El ejercicio físico se instaura como una intervención fundamental para la persona con EPOC. No obstante, no se ha estudiado el efecto del ejercicio sobre la aptitud física, la funcionalidad y la calidad de vida, y su relación con los cambios de HIF-1 α , EPO y VEGF en personas con EPOC en hipoxia altitudinal.
- Es necesario conocer la respuesta celular al ejercicio físico para determinar en el futuro cuál ejercicio puede incrementar más eficientemente la eficiencia celular en personas con EPOC en condiciones de ambientes hipóxicos.

1.3 Justificación

La EPOC es considerada una enfermedad crónica que provoca hipoxemia, hipercapnia e hipoxia tisular (4–6). Se sabe que la población con EPOC tiene de 2 a 5 veces mayor riesgo de presentar cardiopatías, desnutrición, trastornos metabólicos y bajos niveles de actividad física (7). Los bajos niveles de actividad física en personas con EPOC conlleva un riesgo 5 veces mayor de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arritmias e incluso depresión y deterioro cognitivo, asociado a daños celulares multisistémicos relacionados con la hipoxia (8–10).

Las personas con EPOC suelen presentar disnea de esfuerzo leve, alteración de la función de los músculos periféricos (11,12) y por tanto sedentarismo; lo cual, empeora el estado clínico, el rendimiento físico y la funcionalidad de la persona con EPOC. Entre los aspectos fisiológicos más relevante generados por la EPOC que afectan la funcionalidad se encuentra disfunción muscular y la baja tolerancia a la fatiga que se explica por una menor densidad mitocondrial (13), disminución de la actividad enzimática oxidativa (11) y cambios en la distribución de las fibras musculares (14,15). Esos cambios conducen al detrimento de la independencia funcional y de la calidad de vida asociada a la salud (16,17).

Es conocido que en sujetos sanos, como en personas con EPOC la exposición a ambientes con hipoxia altitudinal conlleva a mayor estrés fisiológico con repercusiones en el rendimiento físico y la salud. Se estima que alrededor de 400 millones de personas en el mundo son residentes a gran altitud, lo que equivale al 5,1% de la población mundial (18,19), y se estima que la cifra de personas con diagnóstico conocido de EPOC que residen a gran altura es del 10% de los casos conocidos de EPOC a nivel mundial (19). Consecuentemente, se reconoce que la mayor prevalencia de la EPOC a gran altitud se encuentra en las personas mayores de 60 años (20); dado que se agudizan los síntomas clínicos de la enfermedad y el sedentarismo, como consecuencia de la hipoxia hipobárica.

La GOLD (21) reconoce al ejercicio físico como un pilar fundamental en los proceso de atención a los pacientes con EPOC, tanto para mejorar su funcionalidad y calidad de vida de las personas, como para evitar la progresión de la enfermedad (22), dado que el ejercicio físico incrementa la tolerancia a la fatiga y disminuye la incidencia y prevalencia de comorbilidades asociadas a los daños pulmonares.

No obstante, a pesar del gran interés mundial por el conocimiento de los cambios adaptativos a la hipoxia en áreas como el deporte y al conocimiento de la fisiología de enfermedades respiratorias, no se conoce aún, cual es el efecto del ejercicio físico sobre los cambios moleculares de respuesta a

la hipoxia en personas con EPOC, y como estas respuestas inciden sobre rendimiento físico, la funcionalidad y la tolerancia a la fatiga.

El conocimiento de respuesta a la hipoxia mediadas por HIF-1 α puede tener un impacto claramente importante en la comprensión de la fisiopatológica de la EPOC, y por tanto, en las estrategias terapéuticas centradas en la rehabilitación pulmonar, en la dosificación del ejercicio físico y en los análisis para la toma de decisiones de tratamientos clínicos. Así mismo, el reconocimiento de los cambios hormonales asociados a la hipoxia altitudinal o al ejercicio físico, puede incrementar los conocimientos necesarios para promover la medicina de precisión en pacientes con EPOC.

Por consiguiente, esta investigación buscó establecer el efecto de un programa de ejercicio físico de 8 semanas sobre HIF-1 α y su incidencia sobre la síntesis de EPO y VEGF; así mismo, determinó la relación entre la respuesta molecular asociada al HIF-1 α con los cambios funcionales del sistema cardiopulmonar, hematológico y musculo-esquelético. Se relacionaron las modificaciones fisiológicas con determinantes reales de la funcionalidad de los pacientes como la aptitud física máxima y de independencia funcional, la calidad de vida asociada a la salud y la tolerancia a la disnea en personas con EPOC residentes a gran altitud.

En consecuencia, el desarrollo y resultados de esta investigación se articulan con el plan de desarrollo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para combatir la incidencia de la EPOC en las Américas, la cual busca mejorar la respuesta de los sistemas de salud frente a enfermedades crónicas no transmisibles (23), y con el tercer objetivo de desarrollo sostenible de las Naciones Unidas. Así mismo, los resultados de esta investigación están alineados con la tendencia mundial de atención a la salud que es la medicina de precisión, la cual busca establecer de atención estrategias de atención más eficientes a partir del reconocimiento de respuestas moleculares específicas de cada patología y del entorno y estilo de vida de cada paciente.

Referencias

1. Pérez N, Murillo R, Pinzón C, Hernández G. Smoking Attributable Costs of Lung Cancer, COPD, and AMI in Colombia (A PAHO Multicentric Project). *Rev Col Can.* 2007;11(4):241-9.
2. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(4):347-65. DOI: 10.1164/rccm.201204-0596PP.
3. Echave J, Comeche L, Cosio B, Soler J, Garcia R, Ribera X. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. Related to disease severity? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:1307-14. DOI: 10.2147/COPD.S71849
4. Watier T, Sanchez A. Micro-RNAs, Exercise and Cellular Plasticity in Humans: The Impact of Dietary Factors and Hypoxia. *Microna.* 16 de agosto de 2017;6(2):110-124. DOI:10.2174/2211536606666170519133144.
5. Fu X, Zhang F. Role of the HIF-1 signaling pathway in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Ther Med.* 2018 Dec;16(6):4553-4561. 2018. DOI: 10.3892/etm.2018.6785
6. Shukla S, Walters E, Simpson J, Keely S, Wark P, O'Toole R. Hypoxia-inducible factor and bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2020;25(1):53-63. DOI:10.1111/resp.13722
7. Drevytska T, Gavenauskas B, Drozdovska S, Nosar V, Dosenko V, Mankovska I. HIF-3 α mRNA expression changes in different tissues and their role in adaptation to intermittent hypoxia and physical exercise. *Pathophysiology.* junio de 2012;19(3):205-14. DOI: 10.1016/j.pathophys.2012.06.002
8. Lee S, Hwang H, Hsu P, Chuang T, Liu C, Wu L. Whole-genome methylation profiling from PBMCs in acute-exacerbation COPD patients with good and poor responses to corticosteroid treatment. *Genomics.* 2019;111(6):1381-1386 DOI:10.1097/FPC.0000000000000325.
9. Ito K, Ito M, Elliott W, Cosio B, Caramori G, Kon O, et al. Decreased Histone Deacetylase Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine.*

2005;352(19):1967-76. DOI: 10.1056/NEJMoa041892

10. Semenza G. Hypoxia-Inducible Factors in Physiology and Medicine. *Cell*. 2012;148(3):399-408. DOI:10.1016/j.cell.2012.01.021

11. Semenza G, Wang G. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol*. 1992;12(12):5447-54. DOI: 10.1128 / mcb.12.12.5447

12. Maxwell P, Wiesener M, Chang G, Clifford S, Vaux E, Cockman M. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature*. 1999;399(6733):271-5. DOI: 10.1038/20459

13. Kamura T, Sato S, Iwai K, Czyzyk-Krzeska M, Conaway R, Conaway J. Activation of HIF1alpha ubiquitination by a reconstituted von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor complex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(19):10430-5. DOI:10.1073/pnas.190332597

14. Brunelle J, Bell E, Quesada N, Vercauteren K, Tiranti V, Zeviani M, et al. Oxygen sensing requires mitochondrial ROS but not oxidative phosphorylation. *Cell Metab*. 2005;1(6):409-14. DOI:10.1016/j.cmet.2005.05.002

15. Manalo D, Rowan A, Lavoie T, Natarajan L, Kelly B, Ye S. Transcriptional regulation of vascular endothelial cell responses to hypoxia by HIF-1. *Blood*. 2005;105(2):659-69. DOI:10.1182/sangre-2004-07-2958

16. Chen L, Xu W, Li Y, Ma L, Zhang H, Huang X. Lycium barbarum Polysaccharide Inhibited Hypoxia-Inducible Factor 1 in COPD Patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1997-2004. DOI: 10.2147/COPD.S254172

17. Yasuo M, Mizuno S, Kraskauskas D, Bogaard H, Natarajan R, Cool C, et al. Hypoxia inducible factor-1 α in human emphysema lung tissue. *Eur Respir J*. 2011;37(4):775-83. DOI:10.1183/09031936.00022910

18. To M, Yamamura S, Akashi K, Charron CE, Haruki K, Barnes PJ, et al. Defect of adaptation to hypoxia in patients with COPD due to reduction of histone deacetylase 7. *Chest*. 2012;141(5):1233-42. DOI:10.1378/chest.11-1536

19. O'Shea S, Taylor N, Paratz J. Progressive resistance exercise improves muscle

strength and may improve elements of performance of daily activities for people with COPD: a systematic review. *Chest*. 2009;136(5):1269-83. DOI: 10.1378/cofre.09-0029

20. O'Shea SD, Taylor NF, Paratz J. Peripheral muscle strength training in COPD: a systematic review. *Chest*. 2004;126(3):903-14

21. O'Shea S, Taylor N, Paratz J. A predominantly home-based progressive resistance exercise program increases knee extensor strength in the short-term in people with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Aust J Physiother*. 2007;53(4):229-37. DOI:10.1016/s0004-9514(07)70003-x

22. Mounier R, Pedersen B, Plomgaard P. Muscle-specific expression of hypoxia-inducible factor in human skeletal muscle. *Exp Physiol*. 2010;95(8):899-907. DOI: 10.1113/expphysiol.2010.052928

23. Gustafsson T, Puntchart A, Kaijser L, Jansson E, Sundberg C. Exercise-induced expression of angiogenesis-related transcription and growth factors in human skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1999 Feb;276(2):H679-85. Doi: 10.1152/ajpheart.1999.276.2.H679.

24. Lundby C, Gassmann M, Pilegaard H. Regular endurance training reduces the exercise induced HIF-1alpha and HIF-2alpha mRNA expression in human skeletal muscle in normoxic conditions. *Eur J Appl Physiol*. 2006;96(4):363-9. DOI:10.1007/s00421-005-0085-5

25. Calik-Kutukcu E, Arikan H, Saglam M, Vardar-Yagli N, Oksuz C, Inal-Ince D, et al. Arm strength training improves activities of daily living and occupational performance in patients with COPD. *Clin Respir J*. 2017;11(6):820-32. DOI:10.1111/crj.12422

26. Constantin D, Menon M, Houchen-Wolloff L, Morgan M, Singh S, Greenhaff P, et al. Skeletal muscle molecular responses to resistance training and dietary supplementation in COPD. *Thorax*. 2013;68(7):625-33. DOI:10.1136/thoraxjnl-2012-202764

27. Kollert F, Tippelt A, Muller C, Jorres R, Porzelius C, Pfeifer M, et al. Hemoglobin levels above anemia thresholds are maximally predictive for long-term survival in COPD with chronic respiratory failure. *Respir Care*. 2013;58(7):1204-12. DOI: 10.4187/respcare.01961

28. Elkhateeb N, Elhadidi A, Masood H, Mohammed A. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2015;64(2):359-69. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2015.03.001

29. Trompetero A, Cristancho E, Benavides W, Mancera E, Ramos D. Efectos de la exposición a la altura sobre los indicadores de la eritropoyesis y el metabolismo del hierro. *Rev Fac Med.* 2015;63(4):717-25. DOI: 10.15446/revfacmed.v63.n4.50188
30. Mason S, Howlett R, Kim M, Olfert I, Hogan M, McNulty W. Loss of skeletal muscle HIF-1alpha results in altered exercise endurance. *PLoS Biol.* 2004;2(10):e288. DOI:10.1371/journal.pbio.0020288
31. Jelkmann W. Erythropoietin. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(9):832-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03345232>
32. Davidson R, Robertson J, Galea G, Maughan R. Hematological changes associated with marathon running. *Int J Sports Med.* 1987;8(1):19-25. DOI:10.1055/s-2008-1025634
33. Dickson D, Wilkinson R, Noakes T. Effects of ultra-marathon training and racing on hematologic parameters and serum ferritin levels in well-trained athletes. *Int J Sports Med.* 1982;3(2):111-7. DOI:10.1055/s-2008-1026073
34. Lijnen P, Hespel P, Fagard R, Lysens R, Vanden Eynde E, Goris M, et al. Indicators of cell breakdown in plasma of men during and after a marathon race. *Int J Sports Med.* 1988;9(2):108-13. DOI: 10.1055/s-2007-1024989
35. Robertson J, Maughan R, Davidson R. Changes in red cell density and related indices in response to distance running. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1988;57(2):264-9. DOI: 10.1007 / BF00640674
36. Stäubli M, Roessler B. The mean red cell volume in long distance runners. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1986;55(1):49-53. DOI:10.1007/BF00422892
37. Schwandt H, Heyduck B, Gunga H, Röcker L. Influence of prolonged physical exercise on the erythropoietin concentration in blood. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1991;63(6):463-6. DOI: 10.1007 / BF00868079
38. Tsantes A, Papadhimitriou S, Tassiopoulos S, Bonovas S, Paterakis G, Meletis I, et al. Red cell macrocytosis in hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2004;98(11):1117-23. DOI: 10.1016 / j.rmed.2004.04.002
39. Tao H, Luo W, Pei H, Zhu S, Zhang M, Chen B, et al. [Expression and significance

of hypoxia-inducible factor-1 α in patients with chronic obstructive pulmonary disease and smokers with normal lung function]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2014;30(8):852-5.

40. Semenza G. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) pathway. *Sci STKE*. 9 de octubre de 2007;2007(407):cm8. [Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17925579/>]

41. Villamil W. Métodos de medición de la capacidad aeróbica y la fuerza muscular en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un ambiente intrahospitalario. *Movimiento Científico*. 2018;11(2):55-62. DOI:10.33881/2011-7191.mct.11202

42. Amin S, Abrazado M, Quinn M, Storer T, Tseng C, Cooper C. A controlled study of community-based exercise training in patients with moderate COPD. *BMC Pulm Med*. 2014;14:125. DOI: 10.1186 / 1471-2466-14-125

43. Iepsen U, Munch G, Rugbjerg M, Rinnov A, Zacho M, Mortensen S, et al. Effect of endurance versus resistance training on quadriceps muscle dysfunction in COPD: a pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2659-69. DOI:10.2147/COPD.S114351

44. Byers D. Linking VEGF Deficiency and IL-33 Upregulation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2019;61(5):550-551. DOI: 10.1165/rcmb.2019-0175ED.

45. Covey M, Collins E, Reynertson S, Dilling D. Resistance training as a preconditioning strategy for enhancing aerobic exercise training outcomes in COPD. *Respir Med*. 2014;108(8):1141-52. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.06.001

46. Vogiatzis I, Nanas S, Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. 2002;20(1):12-22. DOI: 10.1183/09031936.02.01152001

47. Sawyer A, Cavalheri V, Hill K. Effects of high intensity interval training on exercise capacity in people with chronic pulmonary conditions: a narrative review. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2020;12:22. DOI: 10.1186/s13102-020-00167

2. Capítulo 2. Marco teórico

2.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y mecanismos de respuesta a condiciones de estrés fisiológico

Las enfermedades respiratorias en su generalidad afectan los procesos de oxigenación celular, ya sea por cambios en la mecánica ventilatoria o por perturbaciones en la difusión de gases respiratorios. Estas enfermedades se pueden categorizar según los cambios estructurales y/o funcionales del sistema respiratorio. Las alteraciones asociadas a limitación de la distensibilidad estática y dinámica por alteración funcional del patrón respiratorio (caja torácica, músculos respiratorios) se denominan enfermedades respiratorias restrictivas, debido a la limitación del flujo inspiratorio para el ingreso del oxígeno (O₂). Por otro lado, las enfermedades respiratorias obstructiva se entienden como patologías que afectan el flujo espiratorio, generando un atrapamiento intrínseco de aire el cual es causado por daño de la pleura, del parénquima pulmonar y del árbol traqueobronquial.

Dentro de las enfermedades pulmonares obstructivas, resalta la EPOC por sus implicaciones clínicas crónicas, efectos sobre la calidad de vida y funcionalidad de la persona y alta prevalencia mundial. La EPOC se precisa como una enfermedad pulmonar con particularidad inflamatoria, que afecta funcional y estructuralmente las vías respiratorias de conducción, el parénquima y hasta la biomecánica de la caja torácica, incidiendo tanto en el retroceso elástico pulmonar como en el intercambio gaseoso a nivel alveolo-capilar. Por consiguiente, la EPOC se entiende como una enfermedad respiratoria con implicaciones extra-pulmonares asociadas a la hipercapnia, la hipoxemia y la hipoxia (1,2).

Es conocido que la EPOC en un su mayoría se relaciona etiológicamente con la exposición a factores extrínsecos como el humo del cigarrillo, carburantes y sustancias químicas ocupacionales, los cuales generan una activación excesiva de células proinflamatorias que modifican la arquitectura pulmonar por trastornos en la matriz extracelular de las vías respiratorias, la estructura alveolar y las superficies de intercambio de gaseoso (3).

En la EPOC se genera un proceso crónico y adaptativo a nivel endotelial por aumento en la circulación de citoquinas (IL-8, factor de necrosis tumoral alfa, IL-1 β), quemoquinas (CXCL8), proteínas de fase aguda (PCR) y cambios en el número y la funcionalidad de las células circulantes (neutrófilos, monocitos, linfocitos) (4).

El incremento en la respuesta inflamatoria pulmonar se presenta como una estrategia de defensa de las vías respiratorias, mediante: 1. Aumento de la producción de células caliciformes, 2. Secreción de antioxidantes, antiproteasas y defensinas/catelicidinas, 3. Aumento en la expresión de factores de crecimiento epitelial (EGFR) en las células epiteliales, 4. Aumento del estrés oxidativo asociado a la activación de macrófagos (liberan mediadores inflamatorios como TNF- α , IL-1, IL-8, CCL2, proteína quimiotáctica de monocitos tipo 2, leucotrienos B4 y especies reactivas de oxígeno ROS), neutrófilos y linfocitos (aumento en linfocitos T-CD8 como mecanismo de respuestas inmunológicas promoviendo la apoptosis celular de células basales promotoras de carcinoma bronquial)(4-6).

Estas reacciones bioquímicas y moleculares promueven la remodelación de la pared de la vía área profunda, causando cambios estructurales en las paredes bronquiales y alveolares por aumento de la metaplasia epitelial, incremento de fibrosis peribronquial, aumento de la metaplasia en mucosa asociada a hipertrofia de las glándulas mucolíticas, inflamación crónica del trama bronquial y especialmente, destrucción de la pared alveolar relacionada por hiperinsuflación alveolar con pérdida de la elastancia pulmonar. Así mismo, dentro de los cambios estructurales causados en las vías respiratorias por la EPOC, se pueden presentar procesos de metaplasia escamosa (susceptible de carcinogénesis), lo cual, afecta el flujo mucociliar para ingreso de O₂ y salida de CO₂. Esta metaplasia endotelial promueve el aumento o hipertrofia del músculo liso, generando una hiperreactividad endotelial frente a partículas inhaladas durante la fase inspiratoria; por otro lado, la hiperinsuflación alveolar generado por aumento del volumen residual, conlleva a cambios en el retroceso elásticos del parénquima pulmonar y modificaciones en los puntos de anclajes biomecánicos de músculos respiratorios, incidiendo sobre la eficiencia espiratoria.

La geometría de las vías aéreas y la arquitectura anatómica del parénquima pulmonar se afecta por el incremento en la actividad proteolítica de la elastasa de los neutrófilos, los cuales participan activamente en la actividad elastolítica pulmonar, en la secreción de moco y en la liberación constante de IL-8, perpetuando el proceso inflamatorio y a su vez aumentando los cambios en la degradación de fibras elásticas de la vía aérea superior.

En las vías respiratorias inferiores se agudiza el aumento de células caliciformes generando un remplazando a las células claras secretoras de glucosaminoglicanos y de surfactante pulmonar (fosfolípidos, proteínas y lípidos), las cuales facilitan la función de conducción e intercambio de O_2 y CO_2 . El recambio entre células claras pulmonares y células caliciformes afecta la lubricación bronquial y perpetuando la tensión superficial a nivel alveolar, aumentando el riesgo de colapso bronquial. Así mismo, es común el estrechamiento de la luz bronquial asociado a la destrucción proteólica de las fibras de elastina y al aumento de las células inflamatorias mononucleares.

En el parénquima pulmonar se presenta destrucción de los espacios aéreos destinados para intercambio gaseoso asociado al incremento de macrófagos, neutrófilos y los linfocitos T (células CD8) presentes en el alvéolo, incidiendo no solamente en el intercambio gaseoso, sino posibilitando agudizaciones infecciosas recurrentes. Consecuentemente, las personas con EPOC presentan cambios morfológicos y funcionales del parénquima pulmonar que alteran el desempeño pulmonar. Las modificaciones histológicas y biomecánicas de los tejidos dinámicos (caja torácica, musculatura respiratoria, tejido cartilaginoso de articulación, etc.) generan cambios en los volúmenes y alteraciones en las capacidades pulmonares relacionado a: 1. Incremento de la resistencia de las vías aéreas, asociado a inflamación crónica de la mucosa y fibrosis peribronquial, y 2. Disminución de la tracción del tejido elástico sobre las paredes bronquiales causantes de colapso espiratorio precoz (7).

A partir de estos cambios y en relación a las pruebas espirométricas, las personas con EPOC comúnmente presentan: 1. Disminución del volumen corriente por cambios en la distensibilidad estática pulmonar asociada a fibrosis del parénquima, 2. Déficit del volumen de reserva espiratoria dado que el trabajo muscular no es suficiente para un esfuerzo inspiratorio máximo, 3. Disminución del volumen de reserva espiratoria por disminución del retroceso elástico, 4. Excesivo volumen residual por aumento en la retención de CO_2 a nivel alveolar(8); No obstante, los cambios descritos dependen de la progresión y/o severidad de la enfermedad.

La capacidad vital y la capacidad vital forzada se presenta considerablemente disminuida, con reflejo de un bajo volumen espirado en el primer segundo (siglas en inglés FEV_1) asociado a la hipersecreción, el engrosamiento de la pared bronquial y la presencia de enfisema pulmonar (9). Adicionalmente en la EPOC el daño estructural de las paredes alveolares genera pérdida de anclajes de las unidades alveolares con las paredes bronquiales con disminución significativa de la luz bronquial y por lo cual tiende a colapsarse sin terminar la fase espiratoria.

A partir de la espirometría se conoce que el paciente con enfermedad pulmonar de características obstructivas, puede presentar disminución de la FEV₁ en 4 niveles: 1. Obstrucción leve con FEV₁ > 80% del valor predicho, 2. Obstrucción moderada con FEV₁ 60-80% del valor predicho, 3. Obstrucción grave con FEV₁ 40-60% del valor predicho, 4. Obstrucción muy grave con FEV₁ <40%. Adicionalmente presentan una relación VEF₁/CVF por debajo de 0,7 o de 70% de la CVF por limitación del flujo aéreo espirado (10). Es importante reconocer que los cambios en los volúmenes y capacidades pulmonares medidas por espirometría se correlacionan fuertemente con la EPOC a medida que progresa la enfermedad. Por tal motivo, no es raro cursar con diagnóstico de EPOC en estratificación 1-2 con valores espirométricos normales.

Como resultado del atrapamiento aéreo por cierre anticipado de vías aéreas y por el aumento de la hiper-insuflación alveolar asociado a la retención de CO₂, el Volumen residual (VR) y la Capacidad pulmonar total (CPT) aumentan por encima del 120% del valor predicho, la Capacidad inspiratoria (CI) puede disminuir entre 30 a 40% como consecuencia de las modificaciones biomecánicas de la caja torácica y del aplanamiento del diafragma; aspectos que comprometen la presión negativa necesaria para el ingreso del aire atmosférico (11). A partir de los cambios presentados, se genera una disminución significativa de flujos espiratorios máximos asociados a una disminución del retroceso elástico pulmonar en condiciones de reposo o de esfuerzo físico.

De esta manera, los cambios estructurales y funcionales presentados en áreas de conducción y en áreas de intercambio gaseoso a nivel pulmonar en los pacientes con EPOC puede presentar dos características específicas: 1. Hipercapnia por disminución en la luz bronquial asociados a metaplasia epitelial, incremento de fibrosis peribronquial y disminución del retroceso elástico lo cual causa retención de CO₂ a nivel alveolar, 2. Hipoxemia por cambios estructurales alveolares que interfieren la difusión de O₂, 3. Hipoxia por cambios extrapulmonares que inciden tanto en la relación ventilación perfusión \dot{V}/\dot{Q} , como en la perfusión mayor.

Cabe resaltar que las personas con EPOC que residen en ambientes con baja PO₂ están expuestas a hipoxemia y por lo cual deben generar procesos adaptativos y amortiguadores al déficit de O₂ causado tanto por el daño estructural del parénquima pulmonar como por la exposición a ambientes de hipoxia altitudinal.

2.1.1 Adaptaciones ventilatorias en EPOC frente a hipercapnia

La hipercapnia se entiende como el aumento de la tensión de CO_2 en los fluidos corporales, generando un incremento en la concentración de ácido carbónico como amortiguador del CO_2 mediante el HCO_3^- y un aumento considerable en la concentración de H^+ , lo cual estimula la ventilación para la regulación de la tensión de CO_2 (12). Sin embargo, en personas con EPOC quienes retienen grandes cantidades de CO_2 a nivel alveolar, la capacidad respiratoria para la eliminación del mismo es reducida por las alteraciones estructurales del parénquima pulmonar. Por lo cual, la velocidad de la ventilación alveolar resulta ineficiente para la eliminación de CO_2 , llevando a un desequilibrio ácido-base sostenido, denominado “acidosis respiratoria” (13).

La acidosis respiratoria puede ser causada por: 1. Desequilibrio entre ventilación y perfusión (\dot{V}/\dot{Q}). 2. Hipoventilación o disminución del volumen espiratorio. 3. Patrón respiratorio superficial con bajo nivel de volumen corriente pulmonar. 4. Aumento en la excreción de CO_2 como resultado metabólico (14). En personas con EPOC, la acidosis respiratoria está inducida por procesos fisiopatológicos del sistema quimorrelejo de la ventilación relacionados con los trastornos arquitectónicos y funcionales del aparato ventilatorio (vías respiratorias, parénquima pulmonar y caja torácica) y por respuestas adaptativas de los centros controladores de la respiración (concentraciones de CO_2 y de H^+).

Estos aspectos desencadenan dos respuestas adaptativas: la primera de ellas dada por aumento del nivel de CO_2 , el cual genera una alteración en la dinámica de quimiorreceptores centrales y periféricos, que intenta modificar la respuesta muscular ventilatoria, la segunda relacionado a los cambios estructurales y biomecánicos del complejo musculoesquelético de la caja torácica, los cuales, generan una espiración ineficiente causante del incremento del volumen residual y la hiperinsuflación alveolar que se presenta en el parénquima pulmonar, por lo cual, la eliminación eficaz del CO_2 no se realiza (14). Consecuentemente, se presenta un incremento de la carga de la ventilación, y dado que el volumen espiratorio es ineficiente, se genera un aumento en la retención de CO_2 . Asociado a esto, las personas que sufren de EPOC presentan un aumento de la resistencia de la vía aérea por alteraciones histológicas, lo cual incrementa el esfuerzo para respirar (15).

2.1.2 Adaptaciones ventilatorias en EPOC frente a hipoxemia

Los receptores arteriales periféricos se encuentran en los cuerpos carotídeos y aórticos, los cuales son susceptibles a modificaciones o cambios de la PO_2 , de la PCO_2 y de la $[\text{H}^+]$. De manera que en condiciones de normalidad y frente a bajos niveles de PO_2 (menos de 60 mmHg en sangre), estos receptores estimulan el ciclo ventilatorio, promoviendo la quimiotransducción de información

aferente a las terminales sensoriales del seno carotídeo, posteriormente al nervio glossofaríngeo, hasta el bulbo raquídeo lo cual genera una respuesta eferente sobre los músculos de la vía respiratoria (disminuyendo la resistencia de las vías respiratorias) y a su vez generando una mayor actividad de los músculos torácicos.

En personas con EPOC esta respuesta se mantiene; no obstante, los cambios estructurales de la unidad alveolar y la tolerancia al aumento en los niveles de hipercapnia, hacen que la respuesta hiperventilatoria compensatoria se presente a niveles de PaO_2 entre 50-55 mmHg. Cabe aclarar que las modificaciones biomecánicas de los músculos ventilatorios (tórax en tonel) en personas con EPOC es un limitante para la respuesta ventilatoria compensatoria.

Esta respuesta para la homeostasis de O_2 se mantiene en personas con EPOC, dado que los cuerpos carotídeos son sensibles a la PaO_2 más no a la saturación de la hemoglobina, ni al contenido de O_2 de la sangre arterial. Por lo tanto, aspectos como la anemia o inhalación de monóxido de carbono (CO) no generan la hiperventilación compensatoria.

Pese a la comprensión de la fisiopatología de la EPOC y sus respuestas frente al déficit de O_2 por condiciones patológicas o por ambientes hipoxémicos, y el conocimiento científico sobre las respuestas generadas por el HIF-1 como controlador de los mecanismos compensatorios dependientes de O_2 , no se conoce el comportamiento de la respuesta transcripcional en la EPOC en grandes altitudes y que adicionalmente se encuentran expuestas a ejercicio físico.

2.2 Factor 1 inducible por la Hipoxia (HIF-1)

La hipoxia se define como un estado de deficiencia de O_2 en todos los tejidos corporales, con compromiso en la estructura y funcionamiento de los mismos; por lo cual, es considerado como un estímulo fisiológico que evoca respuestas homeostáticas a nivel celular (16). La deficiencia de O_2 está determinada por múltiples factores que van desde la exposición a ambientes con baja PO_2 , enfermedades que trastornen la unidad alveolo-capilar, depresión cardiorrespiratoria u otros estímulos como el ejercicio físico.

El tiempo de duración de la exposición a la hipoxia genera procesos de acomodación, (respuesta inmediata o inicial frente a la exposición aguda), aclimatación (respuestas fisiológicas para tolerancia a el déficit de PO_2) y adaptación (modificaciones genéticas y permanentes en un tiempo mayor), los cuales, están asociados a tiempo de exposición a la hipoxia.

La hipoxia aguda induce respuestas rápidas y de corta duración que permitan modificaciones ventilatorias, aumento de la capacidad de difusión del parénquima pulmonar, incremento de hematies y hemoglobina en sangre y elevación de la riqueza vascular de los tejidos. Frente a la hipoxia crónica las modificaciones o procesos de adaptación se centralizan en respuestas tardías pero duraderas a nivel genético que inciden sobre la expresión de ARNm y posteriormente en la síntesis de proteínas por actuación de HIF-1 (17).

Evolutivamente los organismos metazoos como la especie humana, han desarrollado complejos sistemas celulares que inciden sobre el rendimiento metabólico y el comportamiento sistémico para mantener la homeostasis del oxígeno (17). La respuesta o activación de mecanismos compensadores a condiciones con bajo O_2 son dependientes de HIF; el cual, mediante la modulación y/o activación de la transcripción de genes regulados por O_2 , incrementa la síntesis de proteínas asociadas a la estimulación de la angiogénesis (VEGF) y la eritropoyesis (EPO), entre muchas otras.

De acuerdo a lo expuesto por Semenza(18), los HIF, son activadores de transcripciones moleculares responsables de la homeostasis de O_2 a nivel celular (Figura 2). Se consideran como una estructura heterodímera compuesta por dos subunidades: 1. Subunidad HIF-1 α (también HIF-2 α mamíferos), formada por 826 y 874 aminoácidos respectivamente, la cual está regulada por O_2 a nivel citoplasmático, 2. Subunidad HIF-1 β y/o HIF-2 β con una cadena de 789 aminoácidos, la cual se ubica y expresa en el núcleo celular.

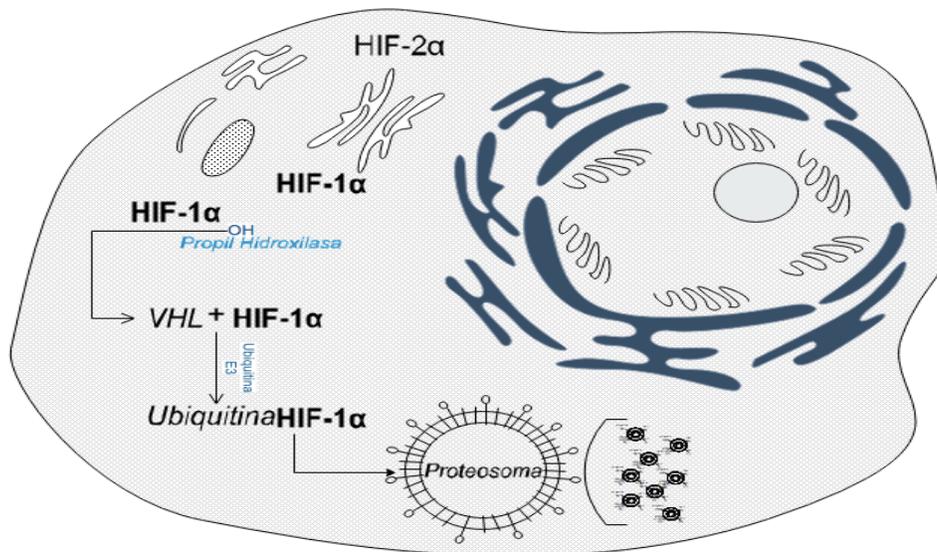


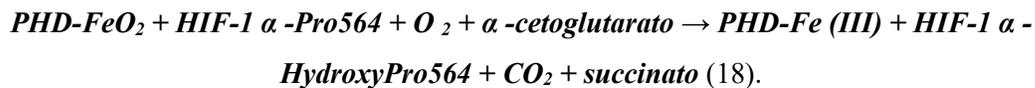
Figura 2: Factor 1 Inducible por Hipoxia (HIF) en normoxia. *En condiciones de normoxia, el HIF-1 α se expresa continuamente a nivel citoplasmático; sin embargo, es degradado rápidamente por*

activación de Proteosomas celulares. Factor Inducible por Hipoxia sub-unidades alfa (HIF-1 α , HIF-2 α); Proteína Von Hippel-Lindau (VHL).

La estructura de HIF-1 α contiene dominios encargados de la homeostasis de O₂ a nivel citoplasmático en condiciones de normoxia y la identificación de genes transcripcionales en el núcleo en condición de hipoxia. El dominio encargado de degradación del HIF-1 α en normoxia y a nivel citoplasmático es el dominio de degradación dependiente de O₂ (ODDD). Los dominios encargados de la heterodimerización del HIF-1 α y HIF-1 β en el núcleo, son el dominio básico Helix-loop-helix (bHLH) y el dominio de homología Per-Arnt-Sim (PAS). El dominio encargado de la transactivación del gen específico durante la hipoxia son los dominios de transactivación de terminal de COOH (TAD- N y TAD-C) (18) (Figura 2).

En condiciones de normoxia, el HIF1- α se expresa continuamente a nivel citoplasmático; sin embargo, este es degradado rápidamente y posteriormente eliminado por activación de proteosomas celulares. El proceso de homeostasis de la subunidad HIF- α (HIF-1 α y HIF-2 α) en el citoplasma, se da por la unión de la proteína Von Hippel-Lindau (VHL) la cual activa a la proteína ligasa E3-ubiquitina (contiene Elongin 2, Elongin 3, Cullin 2 y RBX1) para activar la ubiquitinación de HIF- α (19); la ligasa E3-ubiquitina funciona mediante enzimas activadoras de ubiquitina E1 y conjugadoras de ubiquitina E2(17) (Figura 3).

La unión de VHL a la subunidad HIF α (HIF-1 α y HIF-2 α) está determinada por la hidroxilación de prolina-564 mediante la activación de 3 proteínas de dominio de prolil-4-hidroxilasa (PHD) las cuales son PHD1, PHD2 y PHD3; codificadas respectivamente por los genes *EGLN2*, *EGLN1* y *EGLN3*(18). Las PHD como miembro de las dioxigenasas contiene en su centro catalítico Dióxido de hierro (FeO₂) y requieren para su función de O₂ y α -cetoglutarato (2-oxoglutarato); su reacción es la siguiente:



De acuerdo con Nanduri y Semenza(18), la hidrolización de la subunidad HIF α (HIF-1 α y HIF-2 α) se da tanto en la prolina 564 como en la prolina 402 del HIF α ; sin embargo, la hidrolización de esta prolina está condicionada por la hidrolización previa de la prolina 564. De esta forma, la regulación de la concentración del HIF α a nivel citoplasmático es determinada por la unión de la proteína VHL en dos puntos del heterodímero.

Adicionalmente se ha encontrado como estrategia celular adicional para la regulación de HIF-1 α citoplasmático en células bien oxigenadas, la actuación del factor inhibidor de HIF-1 α (FIH-1). Este actúa sobre los aminoácidos 757 a 826 del dominio TAD-C, bloqueando la unión de los coactivadores p300 y CBP a la subunidad HIF-1. Este proceso se da mediante la unión del centro catalítico del FIH-1 (el cual contiene FeO₂) con el O₂ y 2-oxoglutarato; promoviendo la unión de la proteína VHL con el HIF- α tanto para el HIF-1 α como para el HIF-2 α (18)(20).

En condiciones de hipoxemia, donde se presenta un aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) a nivel mitocondrial por déficit de O₂ y aumento de procesos anaeróbicos, se presenta una reducción importante de la actividad hidrolasa por disminución del sustrato O₂. Esto incide disminuye la oxidación del centro catalítico que contiene Fe II en las PHD(21), inhibiendo la unión de la proteína VHL a la sub unidad HIF-1 α y por ende permitiendo el aumento de la concentración a nivel citoplasmático (22).

El aumento de la subunidad HIF-1 α a nivel citoplasmático, promueve la translocación de la subunidad α al núcleo, donde se dimeriza con la sub unidad HIF-1 β mediante la unión de los dominios bHLH y PAS de cada heterodímero formando el HIF-1 (23). Posteriormente el HIF-1 se une a sitios de unión específicos en promotores de genes regulados por oxígeno, VEGF y EPO (entre otros), por medio de la activación de las enzimas histona desacetilasa (HADC) las cuales modifican la conformación de la cromatina mediante el retiro del grupo acetilo de los residuos de lisina de las proteína Histonas; promoviendo la transcripción de genes necesarios para la respuesta a la hipoxia, mediante el aumento en la transcripción de ARNm de genes específicos (Figura 4).

Dado que el HIF -1 es un factor de transcripción importante para la respuesta celular a la hipoxia mediante el incremento de transcripción de ARNm de genes específicos, se ha encontrado que presenta un importante efecto a nivel de la eritropoyesis por incremento de ARNm EPO a nivel renal y hepático, desencadenando un aumento de la capacidad de transporte de O₂ en sangre. De esta manera el HIF funciona como centro controlador de la eritropoyesis mediante el incremento de la expresión de genes que codifican la EPO y el receptor EPOR (24) y la regulación de la absorción intestinal, el transporte y la utilización del Fe para formación de Hb.

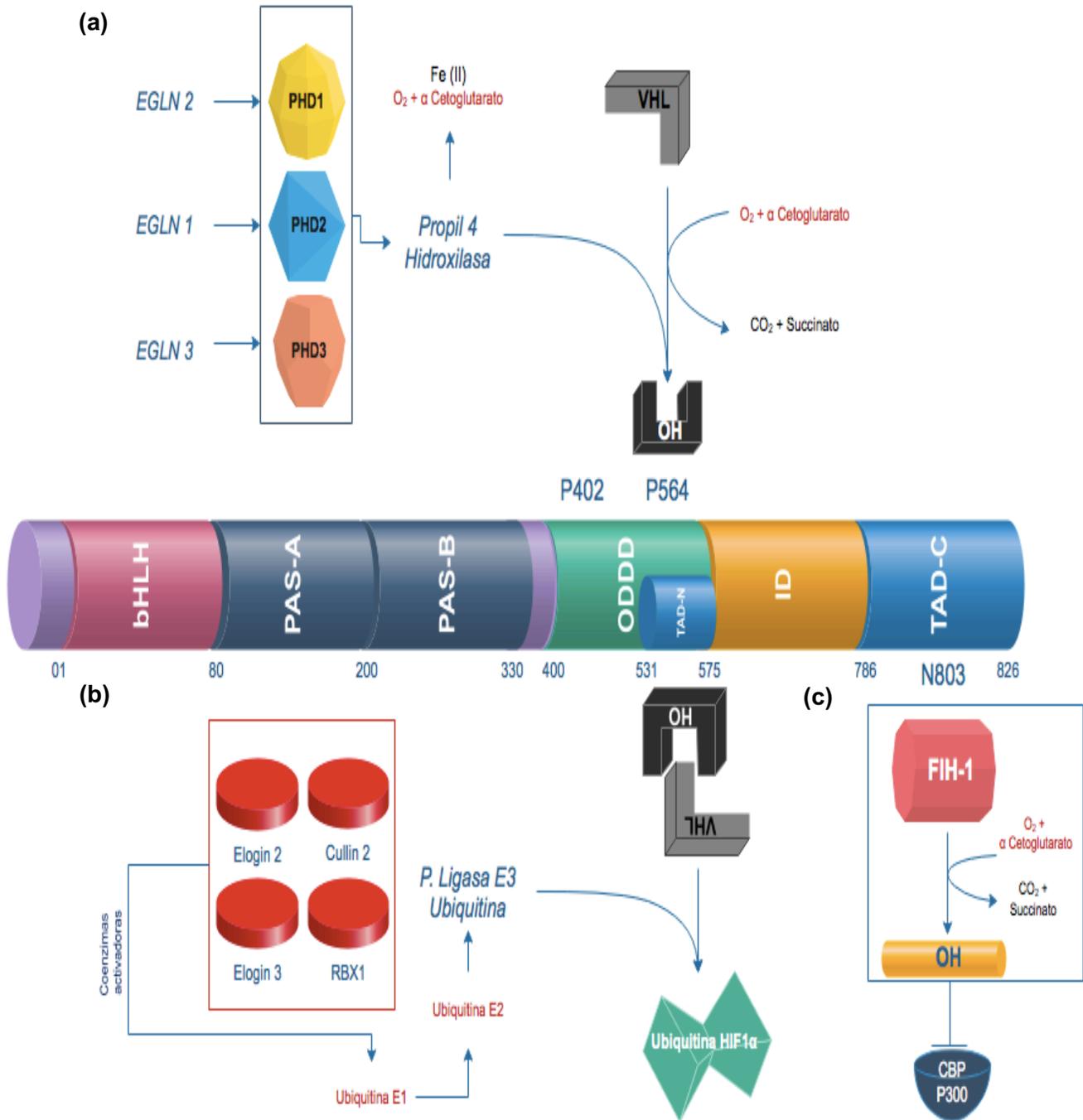


Figura 3. Degradación del factor 1 inducible por hipoxia (HIF) en normoxia. (a). Unión de la proteína VHL a la subunidad HIF α (HIF-1 α y HIF-2 α). (b). Hidrolización de prolina 564 y 402 por proteína VHL a la subunidad HIF α (HIF-1 α y HIF-2 α). (c). Actuación del factor inhibidor HIF-1 (FIH-1) sobre N803. Fuente: fuente propia del autor, basados en las publicaciones de Semenza.

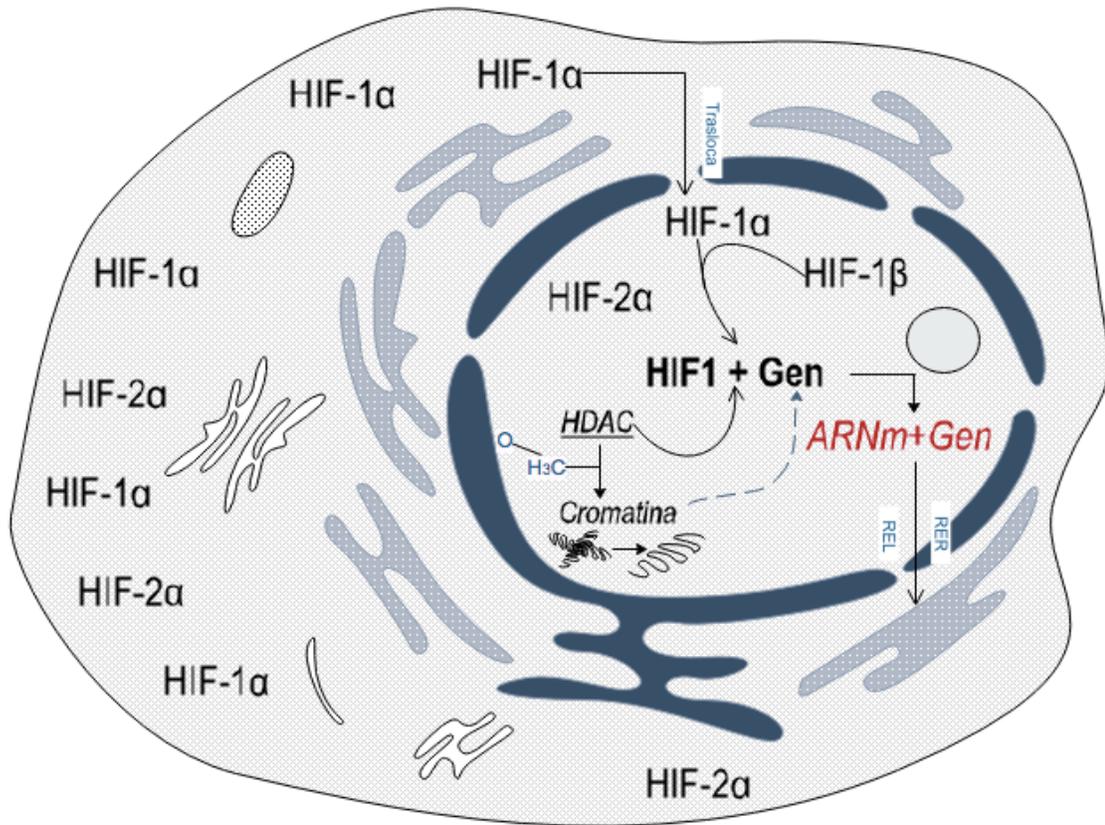


Figura 4. Comportamiento del Factor Inducible por Hipoxia (HIF) en hipoxia. *Factor Inducible por Hipoxia sub-unidades alfas (HIF-1 α, HIF-2α); Factor Inducible por Hipóxia sub unidades beta (HIF-1 β); Histona Desacetilasa (HDAC).*

Este proceso estimula la transducción de la EPO a los progenitores eritrocitarios mediante la activación de la Tirosincina intra celular Janus, lo cual, va a unir la EPO con los ligandos de unidades formadoras de colonias eritroides en ramillete (BFU-E) y unidades formadoras de colonias eritroides (UFC-E) (25), generando: 1. Aumento en la liberación de reticulocitos en medula ósea, lo cual va a liberar como primera fase Shift Reticulocitos o liberación de Reticulocitos basófilos o Pronormoblastos si se mantienen los estímulos hipoxémicos. 2. Inhibiendo la apoptosis celular por medio del rescate de la EPO de células apoptóticas y uniendo el EPO a UFC-E quien mediante la activación del factor transcripcional GATA 1 sintetiza BC1-XL para inhibir la muerte programada (25).

De igual manera, en hipoxia el HIF-1 estimula los quimiorreceptores de los cuerpos carotideos; los cuales son órganos sensoriales especializados en el control de O₂ en sangre arterial. De esta manera el HIF-1 incrementa la presión arterial por estimulación del tono vascular e incrementa los estímulos simpáticos en los cuerpos carotideos modificando el ciclo respiratorio por incremento del volumen ventilatorio y la frecuencia respiratoria.

Semenza et. al (18), establecieron que la reacción de los cuerpos carotideos esta mediado por la activación de reflejos neuronales que inciden sobre las células tipo I (células glómicas) encargadas de la expresión de gran variedad de neurotransmisores y células tipo II (células sustentaculares) o células gliales del SNC. Kumar et. al (26), sugieren que ante la hipoxia, las células tipo I son responsables de la detección del nivel O₂ y por lo cual funcionan en conjunto con la principal unidad sensorial del cuerpo carotideo. En efecto Roux et al. (27), mediante estudios realizados en ratas demostraron un aumento en la expresión del HIF-1 α en células tipo I e incremento de la sub unidad HIF-2 α en células tipo II, con disminución en los niveles de ARNm que codifica enzimas antioxidantes de especies ROS. De acuerdo a esto, se establece que el incremento de la actividad sensorial del cuerpo carotideo al nivel de PO₂ está relacionado al incremento del estrés oxidativo por hipoxia y por ende genera modificaciones ventilatorias y vasculares a favor de la adaptación respiratoria (28).

Metabólicamente se presentan cambios importantes por actuación del HIF-1, los cuales se centran en el incremento de rutas glicolíticas para producción de energía por el déficit de O₂. Papandreou (29), manifiesta que una de las funciones principales del HIF en condiciones de hipoxia es la regulación del metabolismo glucolítico a través de la regulación enzimática del metabolismo glucídico. La estimulación de la glucólisis anaeróbica se da por los siguientes mecanismos (17,18,24):

- Regula el gen de que codifica la Quinasa Dependiente de Fosfoinositida -1 Piruvato deshidrogenasa (PDK1), la cual regula al Piruvato Deshidrogenasa (PDH); de esta manera fosforila e inactiva la PDH, inhibiendo así la conversión de Piruvato en Acetil coenzima A, para ingresar a el ciclo del Ácido tricarboxílico (30).
- Regula el gen de lactato deshidrogenasa A (LDHA), facilitando la conversión del Piruvato a Lactato para incentivar la glucólisis anaeróbica y la gluconeogénesis (18).
- Estimula las proteínas de interacción BNPI3 y BNPI3L, los cuales median selectivamente la autofatiga mitocondrial e incentivan la apoptosis por déficit de O₂ (31,32).

- Incrementa la activación del interruptor de la subunidad Citocromo C en la mitocondria, el cual inhibe la cadena de respiración celular inactivando la transferencia de NAD y FAD y facilita la actividad de la Caspasa 9 generando rupturas proteínicas y la apoptosis celular (33).

2.3 Ejercicio físico en personas con EPOC

Como se ha mencionado anteriormente en normoxia y en estado de reposo, se presentan bajos niveles de HIF-1 α a nivel citoplasmático; dado que esta unidad se encuentra constantemente hidrolizada por PHD con reconocimiento de la proteína VHL, ubiquitina-proteína ligasa y posterior degradación proteosomal. Múltiples investigaciones han demostrado que durante la práctica del ejercicio físico se presenta un incremento en el consumo de oxígeno por aumento del metabolismo oxidativo asociado a elevación de procesos transcripcionales de proteínas específicas para la demanda física, generada por: 1. Reducción o inhibición de la actividad de la PDH, 2. Incremento a nivel citoplasmático de la concentración de HIF-1 α (34,35), lo cual permite una notable capacidad de adaptación fisiológicas a las demandas físicas.

Desde la década de los 90 se presenta como premisa que la hipoxia localizada es la responsable de la adaptación de los tejidos al ejercicio físico (36,37); lo cual, ha sido respaldado por múltiples estudios científicos que establecen que un esfuerzo físico de características aeróbicas, genera una disminución de la tensión media de O₂, como respuesta adaptativa para incrementar la capilarización, la respuesta hematológica para el transporte de O₂, la eficiencia metabólica y por tanto, el rendimiento físico (38).

Las adaptaciones biomoleculares de respuesta a la demanda física están mediadas por la actuación y respuesta del HIF-1. Ameln et al. (39), definieron por primera vez la relación entre la activación de la vía HIF-1 con la respuesta adaptativa de VEGF y EPO por práctica del ejercicio físico. A partir de esto, diversas investigaciones han encontrado que, en personas sanas expuestas a exigencia física, se presenta una disminución en la actividad de la proteína VHL; lo cual, inhibe la degradación citoplasmática del HIF-1 α y facilita la translocación nuclear de la subunidad para la posterior expresión de factores dependientes de O₂.

El desarrollo del conocimiento sobre las respuestas del ante la hipoxia en personas con EPOC se ha centrado en el estudio de los mecanismos comportamentales del HIF-1 en ambientes hipoxémicos más no en los efectos directos del ejercicio físico sobre las respuestas biomoleculares (40). A partir

del conocimiento actual del HIF-1 se puede inferir que el ejercicio físico como estímulo hipóxico genera el mismo comportamiento del HIF-1 a nivel citoplasmático; sin embargo, se sabe que en la EPOC pese al aumento de la HIF-1 α en el citosol, la translocación de esta subunidad a nivel nuclear está disminuida por una baja actividad enzimática de la HDAC-7 (40), lo cual, disminuye la posibilidad de dimerización con la subunidad HIF-1 β y por tanto menor activación de genes dependientes de O₂.

En la actualidad se desconoce la respuesta del HIF-1 y su ocurrencia sobre procesos moleculares en la EPOC durante la práctica del ejercicio físico. No obstante, el desarrollo investigativo sobre los beneficios del ejercicio sobre las cualidades condicionales y coordinativas en las personas con EPOC es contundente. Múltiples metaanálisis y revisiones sistemáticas al igual que estudios experimentales, afirman que la práctica de ejercicio físico de los pacientes con EPOC mejora su calidad de vida de las personas con EPOC, dado que: 1. Incrementa la resistencia cardiovascular, 2. Aumentan el desempeño y fuerza muscular, 3. Disminuye la sensación de fatiga y 4. Permite una mayor autonomía en actividades de la vida diaria que demanda esfuerzo físico (41–43).

2.3.1 EPOC, HIF-1 y metabolismo en el ejercicio físico

Semenza (18) ha descrito que la HIF-1 incide directamente sobre el comportamiento metabólico celular, como mecanismo compensatorio al déficit de O₂. De acuerdo a sus publicaciones, el HIF-1 regula la transición entre el metabolismo oxidativo al glucolítico a través de: 1. La regulación de PDK1 encargada de la codificación de la piruvato deshidrogenasa (PDH), inhibiendo el paso de piruvato a acetil CoA y por ende restringiendo la generación de energía en el ciclo de ácido tricarboxílico o ciclo de Krebs, 2. Media la LDHA la cual codifica a la lactato deshidrogenasa (LDH) promoviendo el paso de Piruvato a Lactato, 3. Ajusta la actividad de BNIP3 y BNIP3L disminuyendo la apoptosis por medio de la mediación de la autofatiga mitocondrial, 4. Regula la actividad del citocromo C, disminuyendo la actividad de las Caspasas complementando la inhibición de la apoptosis celular.

De acuerdo a Mason et al.(44), el entrenamiento físico basado en actividades de resistencia incide sobre la actividad proteínica del HIF-1 para la modificación de genes dependientes de O₂, los cuales, facilitan el incremento de enzimas reguladoras del metabolismo como citrato-sintasa (CS) y la lactato deshidrogenasa (LDH), contribuyendo a los procesos oxidativos en el musculo. Estos hallazgos junto a lo mencionado por Willimas y Neuffer (45), evidencian que la práctica del ejercicio físico regular incrementa los niveles de ARNm de genes metabólicos que favorecen la producción de coactivador

gamma del receptor activado por proliferador de peroxisomas 1 (PGC-1) la cual regula la biogénesis mitocondrial por medio de la activación de factores respiratorios nucleares (NRF-1 y NRF-2) y de receptores alfa de estrógenos ($ERR\alpha$) priorizando procesos de gluconeogénesis, fosforilación oxidativa, metabolismo de los ácidos grasos y termogénesis de tejido adiposo.

Así mismo Gavin et al. (46), establecen una correlación directa entre Ca^{2+} y los filamentos contráctiles durante el ejercicio físico, dado que este incrementan las demandas metabólicas musculares y por lo cual se amplía el metabolismo glucolítico; esta respuesta está asociada a la actuación directa del HIF-1 sobre la transducción de genes específicos de transportador de glucosa 4 (GLUT-4).

Por su parte, Gaudel et al. (47), postula que el incremento de Ca^{2+} intracelular favorece la activación de proteínas quinasas dependientes de Ca^{2+} como Calmodulina (CaMK) proteína encargada de la regulación en la transducción de señales de Ca^{2+} en la célula; por lo cual, el incremento en la activación de CaMK resulta en aumento en la expresión de ARNmVEGF en filamentos musculares por las demandas metabólicas durante el ejercicio físico que conllevan a incremento en el metabolismo glucolítico del tejido muscular expuesta a sobrecarga hídrica.

Es preciso establecer que la EPOC como enfermedad crónica de características hipóxicas genera un incremento en el metabolismo glucolítico como efecto compensatorio necesario al déficit de O_2 , pero a su vez, es nocivo por el incremento de procesos anaeróbicos que intensifican el estrés oxidativo. En la EPOC los procesos metabólicos regulados por la HIF-1 conllevan a una agudización de respuestas anaeróbicas a nivel celular que debilita la actuación del ciclo del ácido tricarbóxico por aumento de PDK-1, lo cual, inhibe el paso de Piruvato a Acetil CoA y se estimula la LDH facilitando la gluconeogénesis (48).

Adicionalmente por hipoxia en la EPOC, se presenta una disminución en la expresión genética de la Fructosa 2-6 bifosfatasa disminuyendo la respuesta enzimática de la fosfofructoquinasa 1 (PFK-1), lo cual, conlleva a una reducción de los procesos glucolíticos oxidativos por alteración en el paso de fructosa 6-fosfato a fructosa 1,6-bifosfato (49). Por otro lado, el consumo de cigarrillo o la sobre exposición a humo de leña (como factores etiológicos del EPO), incrementan la concentración de especies reactivas de oxígeno (ROS) que llevan a muerte celular no programada y a necrosis (50).

Paradójicamente a nivel celular la EPOC induce una disminución de antioxidantes asociados a la actividad de la HIF-1. Se presentan específicamente un incremento en la activación de la subunidad HIF-1 α que conlleva a un incremento en la expresión de la oxirreductora nicotinamida-adenina-

dinucleótido-fosfato (NADPH) facilitando el incremento de anión superóxido (O_2^-). Sin embargo, se presenta una reducción de la enzima superóxido dismutasa (SOD_2) por degradación de la subunidad HIF-2 α , lo que reduce las respuestas antioxidantes en la célula. El estudio realizado por Rahman (51) demuestra que en EPOC se presenta una reducción importante y significativa del Glutati6n, lo cual incrementa la actividad ROS.

Las respuestas biomoleculares que inciden sobre la actividad metab6lica de personas con EPOC expuestas a programas de ejercicio f6sico son desconocidas; sin embargo, es claro que el ejercicio f6sico que promueve una mayor la eficiencia oxidativa en estas personas. El entrenamiento aer6bico de intensidades bajas, pero con cargas o tiempos prolongados te6ricamente mejoran la difusi6n alveolo-capilar de O_2 y facilitan la perfusi6n tisular, estimulando el metabolismo oxidativo. Por lo cual, programas de ejercicio f6sico de caracter6sticas intensas como el entrenamiento de alta intensidad si bien mejoran las caracter6sticas antropom6tricas de las personas, puede inducir mayor da6o celular y mayor agudizaci6n de la patolog6a.

Referencias

1. Yang F, Wang Y, Yang C, Hu H, Xiong Z. Mobile health applications in self-management of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of their efficacy. *BMC Pulm Med.* 2018];18(1). DOI: 10.1186/s12890-018-0671-z
2. Saldías F, Gassmann J, Canelo A, Díaz O. Variables clínicas y funcionales asociadas al riesgo de muerte en el seguimiento a largo plazo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Médica Chile.* 2018;146(4):422-32. DOI: 10.4067/s0034-98872018000400422.
3. Kasper DL. *Harrison principios de medicina interna.* Aravaca, Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España; 2015.
4. Oh JY, Lee YS, Min KH, Hur GY, Lee SY, Kang KH, et al. Presence of lung cancer and high gender, age, and physiology score as predictors of acute exacerbation in combined pulmonary fibrosis and emphysema: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(31):e11683. DOI: 10.1097/MD.00000000000011683.
5. Sekine Y, Ohashi K, Koh E, Yoshino I, Hata A. Impact of combined pulmonary fibrosis and emphysema on surgical complications and long-term survival in patients undergoing surgery for non-small-cell lung cancer. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;1261. DOI: 10.2147/COPD.S94119.
6. Günther B, Morgado E. *Fisiopatología humana.* Santiago; Buenos Aires: Mediterráneo; 2007.
7. Lisboa B. C, Borzone T. G, Díaz P. O. Hiperinflación pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Importancia funcional y clínica. *Rev Chil EnfermedadesRespir.*2004;20(1).DOI:73482004000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=en

-
8. Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease, Inc. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 report) 2023.
 9. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T, ANTADIR Observatory Group. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest*. 2005;128(3):1201-8. DOI: 10.1378/cofre.128.3.1201.
 10. Şerifoğlu İ, Ulubay G. The methods other than spirometry in the early diagnosis of COPD. *Tuberk Ve Toraks*. 2019;67(1):63-70. DOI: 10.5578/tt.68162.
 11. Topalovic M, Exadaktylos V, Decramer M, Berckmans D, Troosters T, Janssens W. Using dynamics of forced expiration to identify COPD where conventional criteria for the FEV₁ /FVC ratio do not match. *Respirol Carlton Vic*. 2015;20(6):925-31. DOI: 10.1111/resp.12540.
 12. Agustí A, Vogelmeier C, Faner R. COPD 2020: changes and challenges. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020;319(5):L879-83. DOI: 10.1152/ajplung.00429.2020.
 13. Guyton AC. Textbook of medical physiology. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 1991. 1014 p.
 14. Gennari FJ. Trastornos acidobásicos y su tratamiento. Buenos Aires: Journal; 2010.
 15. Lee SW, Hwang HH, Hsu PWC, Chuang TY, Liu CW, Wu LSH. Whole-genome methylation profiling from PBMCs in acute-exacerbation COPD patients with good and poor responses to corticosteroid treatment. *Genomics*. 2018. DOI: 10.1016/j.ygeno.2018.09.010.
 16. Aprelikova O, Wood M, Tackett S, Chandramouli GVR, Barrett JC. Role of ETS transcription factors in the hypoxia-inducible factor-2 target gene selection. *Cancer Res*. 2006;66(11):5641-7. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3345.

17. Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and Maladaptive Cardiorespiratory Responses to Continuous and Intermittent Hypoxia Mediated by Hypoxia-Inducible Factors 1 and 2. *Physiol Rev.* 2012;92(3):967-1003. DOI: 10.1152/physrev.00030.2011.
18. Semenza GL. Hypoxia-Inducible Factors in Physiology and Medicine. *Cell.* 2012;148(3):399-408. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.021.
19. Kamura T, Sato S, Iwai K, Czyzyk-Krzeska M, Conaway RC, Conaway JW. Activation of HIF1alpha ubiquitination by a reconstituted von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor complex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(19):10430-5. DOI:10.1073/pnas.190332597.
20. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature.* 1999;399(6733):271-5. DOI: 10.1038/20459.
21. Brunelle JK, Bell EL, Quesada NM, Vercauteren K, Tiranti V, Zeviani M, et al. Oxygen sensing requires mitochondrial ROS but not oxidative phosphorylation. *Cell Metab.* 2005;1(6):409-14. DOI:10.1016/j.cmet.2005.05.002.
22. Guzy RD, Hoyos B, Robin E, Chen H, Liu L, Mansfield KD, et al. Mitochondrial complex III is required for hypoxia-induced ROS production and cellular oxygen sensing. *Cell Metab.* 2005;1(6):401-8. DOI: 10.1016/j.cmet.2005.05.001.
23. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol.* 1992;12(12):5447-54. DOI: 10.1128/mcb.12.12.5447..
24. Manalo DJ, Rowan A, Lavoie T, Natarajan L, Kelly BD, Ye SQ, et al. Transcriptional regulation of vascular endothelial cell responses to hypoxia by HIF-1. *Blood.* 2005;105(2):659-69. DOI:10.1182/sangre-2004-07-2958.

-
25. Rodak BF. Hematología: fundamentos y aplicaciones clínicas. Buenos Aires [etc.: Médica Panamericana; 2005.
26. Kumar P, Prabhakar NR. Peripheral chemoreceptors: function and plasticity of the carotid body. *Compr Physiol.* 2012;2(1):141-219. DOI: 10.1002/cphy.c100069.
27. Roux JC, Brismar H, Aperia A, Lagercrantz H. Developmental changes in HIF transcription factor in carotid body: relevance for O₂ sensing by chemoreceptors. *Pediatr Res.* 2005;58(1):53-7. DOI: 0031-3998/05/5801-0053.
28. Semenza GL. Oxygen sensing, homeostasis, and disease. *N Engl J Med.* 2011;365(6):537-47. DOI: 10.1056/NEJMra1011165.
29. Papandreou I, Cairns RA, Fontana L, Lim AL, Denko NC. HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption. *Cell Metab.* 2006;3(3):187-97. DOI: 10.1016/j.cmet.2006.01.012.
30. Kim J whan, Tchernyshyov I, Semenza GL, Dang CV. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab.* 2006;3(3):177-85. DOI: 10.1016/j.cmet.2006.02.002.
31. Bellot G, Garcia-Medina R, Gounon P, Chiche J, Roux D, Pouyssegur J, et al. Hypoxia-induced autophagy is mediated through hypoxia-inducible factor induction of BNIP3 and BNIP3L via their BH3 domains. *Mol Cell Biol.* 2009;29(10):2570-81. DOI: 10.1128/MCB.00166-09.
32. Zhang H, Bosch-Marce M, Shimoda LA, Tan YS, Baek JH, Wesley JB, et al. Mitochondrial autophagy is an HIF-1-dependent adaptive metabolic response to hypoxia. *J Biol Chem.* 2008;283(16):10892-903. DOI: 10.1074/jbc.M800102200.
33. Suda T, Takubo K, Semenza GL. Metabolic regulation of hematopoietic stem cells in the hypoxic niche. *Cell Stem Cell.* 2011;9(4):298-310. DOI: 10.1016/j.tal.2011.09.010.

34. Lindholm ME, Rundqvist H. Skeletal muscle hypoxia-inducible factor-1 and exercise: Skeletal muscle hypoxia-inducible factor-1 and exercise. *Exp Physiol.* 2016;101(1):28-32. DOI: 10.1113/EP085318.
35. Höpfl G, Ogunshola O, Gassmann M. Hypoxia and high altitude. The molecular response. *Adv Exp Med Biol.* 2003;543:89-115. DOI: 10.1007/978-1-4419-8997-0_7.
36. Sundberg CJ. Exercise and training during graded leg ischaemia in healthy man with special reference to effects on skeletal muscle. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1994;615:1-50. PMID: 8140900.
37. Desplanches D, Hoppeler H, Linossier MT, Denis C, Claassen H, Dormois D, et al. Effects of training in normoxia and normobaric hypoxia on human muscle ultrastructure. *Pflugers Arch.* 1993;425(3-4):263-7. DOI: 10.1007/BF00374176.
38. Hoppeler H, Vogt M. Muscle tissue adaptations to hypoxia. *J Exp Biol.* 2001;204(Pt 18):3133-9. DOI: 10.1242/jeb.204.18.3133.
39. Ameln H, Gustafsson T, Sundberg CJ, Okamoto K, Jansson E, Poellinger L, et al. Physiological activation of hypoxia inducible factor-1 in human skeletal muscle. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2005;19(8):1009-11. DOI: 10.1096/fj.04-2304fje.
40. To M, Yamamura S, Akashi K, Charron CE, Haruki K, Barnes PJ, et al. Defect of adaptation to hypoxia in patients with COPD due to reduction of histone deacetylase 7. *Chest.* 2012;141(5):1233-42. DOI:10.1378/chest.11-1536.
41. O'Shea SD, Taylor NF, Paratz J. Peripheral muscle strength training in COPD: a systematic review. *Chest.* 2004;126(3):903-14. DOI: 10.1378/cofre.126.3.903.
42. O'Shea SD, Taylor NF, Paratz JD. Progressive resistance exercise improves muscle strength and may improve elements of performance of daily activities for people with COPD: a systematic review. *Chest.* 2009;136(5):1269-83. DOI: 10.1378/cofre.09-0029.

-
43. O'Shea SD, Taylor NF, Paratz JD. A predominantly home-based progressive resistance exercise program increases knee extensor strength in the short-term in people with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Aust J Physiother.* 2007;53(4):229-37. DOI: 10.1016/s0004-9514(07)70003-x.
44. Mason SD, Howlett RA, Kim MJ, Olfert IM, Hogan MC, McNulty W, et al. Loss of skeletal muscle HIF-1 α results in altered exercise endurance. *PLoS Biol.* 2004;2(10):e288. DOI:10.1371/journal.pbio.0020288.
45. Williams RS, Neuffer PD. Regulation of Gene Expression in Skeletal Muscle by Contractile Activity. En: Terjung R, editor. *Comprehensive Physiology* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2011. DOI:10.1002/cphy.cp120125
46. Gavin TP. Basal and exercise-induced regulation of skeletal muscle capillarization. *Exerc Sport Sci Rev.* 2009;37(2):86-92. DOI: 10.1097/JES.0b013e31819c2e9b.
47. Gaudel C, Schwartz C, Giordano C, Abumrad NA, Grimaldi PA. Pharmacological activation of PPAR β promotes rapid and calcineurin-dependent fiber remodeling and angiogenesis in mouse skeletal muscle. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 2008;295(2):E297-304. DOI: 10.1152/ajpendo.00581.2007.
48. Boots AW, Haenen GRMM, Bast A. Oxidant metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl.* 2003;46:14s-27s. DOI: 10.1183/09031936.03.00000403a.
49. Cosio BG, Tsaprouni L, Ito K, Jazrawi E, Adcock IM, Barnes PJ. Theophylline restores histone deacetylase activity and steroid responses in COPD macrophages. *J Exp Med.* 2004;200(5):689-95. DOI: 10.1084/jem.20040416.
50. van Antwerpen L, Theron AJ, Myer MS, Richards GA, Wolmarans L, Booysen U, et al. Cigarette smoke-mediated oxidant stress, phagocytes, vitamin C, vitamin E, and tissue injury. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;686:53-65. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb39153.x.

51. Rahman I. Antioxidant therapies in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006;1(1):15-29. DOI: 10.2147/copd.2006.1.1.15.

3. Capítulo 3. Marco metodológico

3.1 Objetivos

Determinar los efectos de un programa de ejercicio físico sobre la vía de señalización de HIF-1 α , la función cardiopulmonar y la calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica residentes a gran altitud (>2500 m).

3.1.1 Objetivos específicos

- Establecer un protocolo de prueba de esfuerzo cardiopulmonar (CPET) que permita identificar los umbrales máximos de aptitud física en pacientes con EPOC residentes a >2500 m.
- Reconocer los niveles de HIF-1 α , VEGF y EPO en pacientes con EPOC residentes en hipoxia altitudinal, determinando las diferencias de concentraciones plasmáticas en comparación con sujetos sanos, antes y después de un programa de ejercicio físico.
- Establecer la correlación entre HIF-1 α , VEGF y EPO, y los resultados de CPET función pulmonar, respuesta hematológica de células rojas y aptitud física máxima, antes y después de un entrenamiento de 8 semanas de duración.
- Establecer el efecto de un programa de ejercicio físico de 8 semanas de duración sobre la aptitud física funcional y la calidad de vida en personas con EPOC expuestas a 3 diferentes estímulos hipóxicos (enfermedad, hipoxia altitudinal y ejercicio).

3.2 Pregunta de investigación

¿Cuál es el efecto de un programa de ejercicio físico sobre la vía de señalización de HIF-1 α , la función cardiopulmonar y la calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica residentes a gran altitud (>2500 m)?

3.2.1 Sub preguntas de investigación

- ¿El nivel del HIF-1 α es igual para personas con EPOC y en sujetos sanos, residentes a gran altitud?

- ¿Las respuestas a la hipoxia en EPOC relacionadas con la angiogénesis y la eritropoyesis a gran altitud son similares a las respuestas ampliamente conocidas y estudiadas a baja altitud?
- ¿Un programa de ejercicio físico de 8 semanas puede modificar positivamente los niveles plasmáticos de HIF-1 α , y a su vez incidir a favor de la respuesta celular a la hipoxia mediada por VEGF y EPO?
- ¿Los niveles plasmáticos de VEGF y EPO en gran altitud pueden ser diferentes entre personas con y sin EPOC con iguales condiciones ambientales, similitudes antropométricas y bajo nivel de actividad física?
- ¿Se presenta correlación entre el nivel plasmático de VEGF y EPO con la función pulmonar, los cambios hematológicos y el rendimiento físico tanto en personas con EPOC como en sujetos sanos, en condiciones de hipoxia altitudinal?
- ¿Existen diferencias en término de capacidad funcional y nivel de actividad física en personas con EPOC y sujetos sanos que viven en ambientes de baja PO₂?
- ¿Los protocolos de pruebas de esfuerzo cardiopulmonar (CPET) aplicados en baja altitud son adecuados y pertinentes para conocer la máxima condición física de una persona con EPOC que vive a >2500m?

3.3 Hipótesis

Un programa de ejercicio físico concurrente modifica la concentración plasmática y la vía de señalización de HIF-1 α , la función cardiopulmonar y la calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica residentes a gran altitud (>2500 m).

3.3.1 Hipótesis estadísticas

H ₀	H ₁
Las personas con EPOC en gran altitud no presentan concentraciones plasmáticas mayores de HIF-1 α que sujetos sanos. <i>H₀: \bar{x} [HIF-1α] = \bar{x} [HIF-1].</i>	Las personas con EPOC en gran altitud presentan concentraciones plasmáticas mayores de HIF-1 α que sujetos sanos. <i>H₁: \bar{x} [HIF-1α] \neq \bar{x} [HIF-1]</i>
El ejercicio físico no aumenta la concentración de HIF-1 α en plasma en personas con EPOC que residen a >2500 m. <i>H₀: \bar{x} [HIF-1α] pre ejercicio = \bar{x} [HIF-1] pos ejercicio.</i>	El ejercicio físico aumenta la concentración nuclear de HIF-1 α en plasma personas con EPOC que residen a >2500 m. <i>H₁: \bar{x} [HIF-1α] pre ejercicio \neq \bar{x} [HIF-1] pos ejercicio.</i>
La síntesis de VEGF (x) y EPO (y) en EPOC no presenta diferencias en comparación a sujetos sanos, en reposo ni posterior al ejercicio físico.	La síntesis de VEGF (x) y EPO (y) en EPOC presenta diferencias en comparación a sujetos sanos, en reposo ni posterior al ejercicio físico.

$H_0: r_{xy} = 0$	$H_1: r_{xy} \neq 0$
No existe relación entre el nivel de HIF-1 α (x) con la síntesis de VEGF (y) y EPO ($y1$) posterior a la ejecución de un programa de ejercicio físico en personas con EPOC en hipoxia altitudinal.	Existe relación entre el nivel de HIF-1 α (x) con la síntesis de VEGF (y) y EPO ($y1$) posterior a la ejecución de un programa de ejercicio físico en personas con EPOC en hipoxia altitudinal.
$H_0: r_{xy} = 0$	$H_0: r_{xy} \neq 0$
$H_0: r_{xy1} = 0$	$H_0: r_{xy1} \neq 0$
No existe relación entre la concentración plasmática HIF-1 (x), el rendimiento físico (y), la función pulmonar ($y1$) y resultados hematológicos ($y2$) en EPOC a >2500 m.	Existe relación entre la concentración plasmática HIF-1 (x), el rendimiento físico (y), la función pulmonar ($y1$) y resultados hematológicos ($y2$) en EPOC a >2500 m
$H_0: r_{xy} = 0$	$H_0: r_{xy} \neq 0$
$H_0: r_{xy1} = 0$	$H_0: r_{xy1} \neq 0$
$H_0: r_{xy2} = 0$	$H_0: r_{xy2} \neq 0$
El ejercicio físico (x) no modifica la aptitud física funcional (y), la calidad de vida ($y1$) y la disnea ($y2$) en personas con EPOC residentes a gran altitud.	El ejercicio físico (x) modifica la aptitud física funcional (y), la calidad de vida ($y1$) y la disnea ($y2$) en personas con EPOC residentes a gran altitud.
$H_0: r_{xy} = 0$	$H_0: r_{xy} \neq 0$
$H_0: r_{xy1} = 0$	$H_0: r_{xy1} \neq 0$
$H_0: r_{xy2} = 0$	$H_0: r_{xy2} \neq 0$

3.4 Diseño del estudio

Se realizó un ensayo clínico cuasi-experimental con análisis longitudinal de medidas repetidas, con comparaciones intra e inter grupos, en tres momentos diferentes antes (B) y después (A) de la intervención y a los cuales se referencia de la siguiente manera:

1. Reposo (R), 1 hora antes de la CPET
2. Ejercicio (E), 30 minutos después de finalizar la CPET
3. Post-ejercicio (P), 24 horas después de CPET.

Como se muestra en la (Figura 5). En cada uno de estos tiempos se obtuvieron diferentes medidas moleculares, hematológicas, ventilatorias y de esfuerzo físico.

Las mediciones se realizaron en el Laboratorio de Fisiología del Ejercicio de la Facultad de Medicina y el Laboratorio de investigación básica en Bioquímica de la Universidad Nacional de Colombia – Bogotá. El enfoque del protocolo del estudio se ha desarrollado siguiendo las pautas y recomendaciones para los ensayos intervencionistas SPIRIT (18) (Anexo 5). La Tabla 2 muestra el diagrama de flujo SPIRIT.

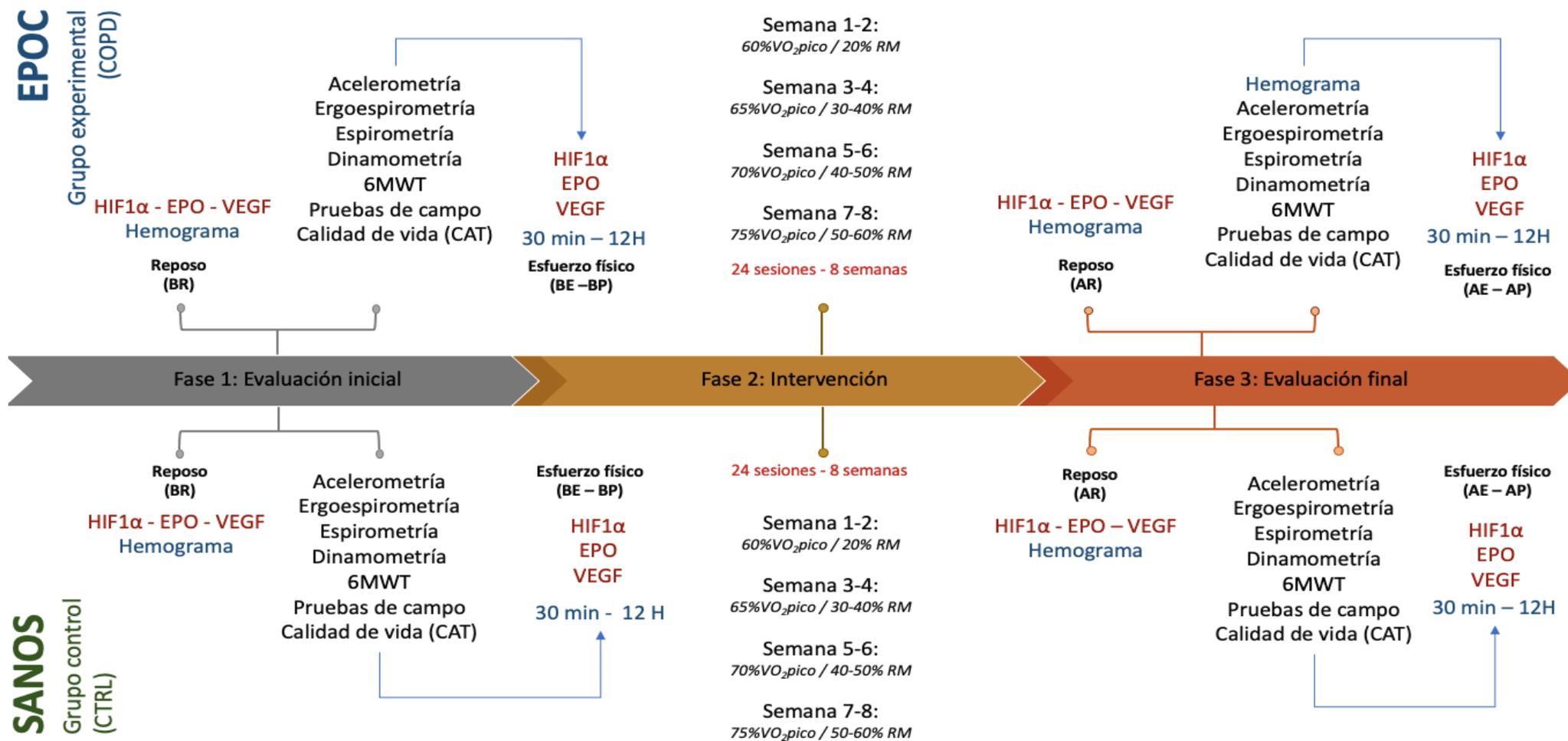


Figura 5. Diseño del estudio. *A:* Después de la intervención; *B:* Antes de la intervención; *E:* ejercicio, 30 minutos después de finalizar la CPET; *P:* post-ejercicio, 24 horas después de CPET; *R:* reposo, 1 hora antes de la CPET.

Tabla 2. Resumen de enrolamiento, intervenciones y evaluaciones – Diagrama SPIRIT

Actividad	Asignación	Línea de base		Intervención	Final	
	Antes	BR	BE / BP	(8-WVP)	AR	AE / AP
Enrolamiento:						
Elegibilidad	X					
Consentimiento informado	X					
Evaluación médica	X					
Nivel de actividad física.	X					
Intervención:						
Grupo COPD				X		
Grupo CTRL				X		
Evaluación:						
Cuantificación HIF-1 α		X	X		X	X
Cuantificación VEGF		X	X		X	X
Cuantificación EPO		X	X		X	X
Ergospirometría (CPET)		X			X	
Espirometría		X			X	
Hemograma		X			X	
Dinamometría		X			X	
6MWT		X			X	
Pruebas de aptitud física		X			X	
Calidad de vida (CAT)		X			X	
Disnea (mMRC)		X			X	
Monitoreo de seguridad:						
Signos vitales		X	X	X	X	X
Reporte de eventos adversos		X	X	X	X	X

A: Después de la intervención; B: Antes de la intervención; COPD: grupo experimental; CTRL: grupo control; E: ejercicio, 30 minutos después de finalizar la CPET; P: post-ejercicio, 24 horas después de CPET; R: reposo, 1 hora antes de la CPET.

3.5 Participantes

3.5.1 Selección

Se seleccionaron pacientes con EPOC para el grupo experimental (COPD) y personas sin enfermedad respiratoria para el grupo control (CTRL).

3.5.1.1 Grupo experimento (COPD)

- Criterios de inclusión para pacientes con EPOC: 1. ser mayor de 60 años y residir en los últimos 24 meses en altura (>2500 m), 2. tener medidas de saturación arterial periférica de oxígeno (SpO₂) en reposo por debajo del 90%, 3. no requerir oxigenoterapia domiciliaria, y 4. no tener antecedentes de exacerbaciones respiratorias u hospitalización en los últimos 3 meses antes de la medición inicial. Adicionalmente, contar con afiliación al Sistema General de Seguridad Social en Salud y firmar el consentimiento informado.
- Criterios de exclusión: 1. haber sido diagnosticado de anemia, enfermedad oncológica, hepática, renal, reumatológica, o antecedentes de sangrado digestivo en los 2 meses previos a la medición inicial, 2. tener antecedentes clínicos de enfermedad renal, trasplante de hígado o médula ósea, 3. estar bajo manejo farmacológico hormonal con eritropoyetina y/o testosterona, 4. tener lesiones musculoesqueléticas agudas que limiten la ejecución del programa de ejercicio físico, 5. ser fumador activo, 6. participar en un programa de rehabilitación pulmonar o en cualquier otra investigación médica o terapéutica, y 7. tener un nivel de actividad física moderado o alto con un registro de ≥ 600 MET/semana o 1,5 MET/hora (19), número semanal de pasos que involucran >7000 pasos/día o >100 pasos/min (20), o ≥ 720 kcal/semana, medido por acelerometría (21).

3.5.1.2 Grupo control (CTRL)

- Criterios de inclusión: (1) ser mayor de 60 años y residir en altura (>2500 m), (2) no fumador y no tener antecedentes de tabaquismo, (3) no tener registro de hospitalización en los últimos 3 meses antes de la medición inicial. Adicionalmente, contar con afiliación al Sistema General de Seguridad Social en Salud y firmar el consentimiento informado.
- Criterios de exclusión: (1) haber sido diagnosticado de anemia, enfermedades oncológicas, enfermedad hepática, enfermedad renal crónica, enfermedades reumáticas, antecedentes de anemia hemorrágica gastrointestinal, antecedentes de trasplante de riñón, hígado o médula ósea, (2) estar bajo manejo farmacológico hormonal con eritropoyetina y/o testosterona, (3) tener lesiones musculoesqueléticas agudas que limiten la ejecución del programa de ejercicio físico, (4) ser físicamente activos con registro de ≥ 600 METs /semana o 1,5 MET/hora, un número semanal de pasos que implica >7000 pasos/día o >100 pasos/min, o ≥ 720 kcal/semana.

3.5.2 Determinación del tamaño de la muestra

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra para estudios longitudinales, utilizando la fórmula de Diggle tanto para diferencias entre individuos como entre grupos, tomando como referencia un efecto esperado con unas diferencias de 7.1, 4.96, 1.14 y 0.19 para el HIF-1; 1.6, 1.1 y 0.37 para VEGF; y finalmente de 0.6, 0.3, 0.23 y 0,052 para el Efecto en EPO. Se consideraron varianzas (δ^2) entre 0,00004489 hasta 6,76 dependiendo de cada medida de efecto según lo reportado en la literatura. En la Tabla 3 se presentan en detalle las varianzas y magnitudes de efecto esperados. Adicionalmente, se consideraron dos mediciones (pre y post), para dos grupos de comparación, con un error tipo I de $\alpha=0,05$, poder $P=0.80$ y explorando correlaciones (ρ) entre -0.86, 0.4, 0.47, 0.6, 0,79 o 0.8 según cada parámetro.

A continuación, se presenta la fórmula utilizada, en la cual se puede apreciar los diferentes escenarios donde la muestra del estudio es suficiente teniendo en cuenta que el valor de la magnitud de efecto esperado en cada una de las variables de respuesta con los diferentes escenarios de varianzas y correlaciones planteadas la muestra puede estar entre 1 a 2630 participantes. Para consideración del presente estudio se tomó una muestra de 10 participantes con el fin de poder observar diferentes magnitudes con suficiente poder. Debido a que se pueden presentar perdidas en el seguimiento, se realizó un aumento del 20% para un total de 12 participantes, 6 por grupo con un total de 78 mediciones.

$$m = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \delta^2 \{1 + (n-1)\rho\}}{nd^2}$$

Desarrollado a partir de la fórmula del libro Diggle Et al. (2013). Analysis of longitudinal Data. 2ª Ed.

Donde:

α	Error tipo 1	0,05
β	Error tipo 2	0,2
d	Magnitud del efecto en el tiempo (delta)	
σ	desviación estándar	
ρ	Correlación entre medidas	
n	Numero de mediciones	
$m1, m2, mn$	Número de grupos de comparación	

M=m1+m2	Número Total de sujetos (Muestra)
Zα	Z α =Z1- α /2
ZQ	ZQ =Z1- β

Desarrollado a partir de la fórmula del libro Diggle Et al. (2013). Analysis of longitudinal Data. 2ª Ed.

Tabla 3. Escenarios de muestra calculados para las variables de respuesta

		Efecto HIF-1		
ρ	d	δ^2		
		0.16	1.21	6.76
0,47	7.1	0.04	0.28	1.55
	4.96	0.08	0.57	3.17
	1.14	1.42	10.74	60.02
	1.7	0.64	8.83	10.92
	0.19	51.14	386.73	2160.55
0,79	7.1	0.04	0.34	1.88
	4.96	0.09	0.69	3.86
	1.14	1.73	13.08	73.08
	0.19	62.27	470.91	2630.87
	-0,86	7.1	0	0.03
4.96		0.01	0.07	0.37
1.14		0.16	1.24	6.94
0,19		5,91	44,72	249,86
		Efecto EPO		
ρ	D	δ^2		
		0.0121	0.04	0.1156
0,46	1.6	0.05	0.18	0.52
	1.1	0.11	0.38	1.09
	0.37	1.01	3.35	9.68
0,6	1.6	0.06	3.67	10.6
	1.1	0.13	0.42	1.2
	0.37	1.11	0.2	0.57
0,8	1.6	1.25	4.13	11.93

		1.1	0.14	0.47	1.35
		0.37	0.07	0.22	0.64
Efecto VEGF					
	ρ	d	δ^2		
			0.000044	0.000361	0.0009
			89		
0,4		0.6	0	0.01	0.03
		0.3	0.01	0.04	0.11
		0.23	0.01	0.07	0.19
		0.052	0.18	1.47	3.66
0,6		0.6	0	0.01	0.03
		0.3	0.01	0.05	0.13
		0.23	0.01	0.09	0.21
		0.052	0.21	1.68	4.18
0,8		0.6	0	0.01	0.04
		0.3	0.01	0.06	0.14
		0.23	0.01	0.1	0.24
		0.052	0.23	1.89	4.7

3.5.3 Reclutamiento

El proceso de reclutamiento se realizó por bola de nieve en el cual participaron personas asistentes a la Universidad Nacional de Colombia – Sede Bogotá (UNAL) y al Hospital Universitario Nacional (HUN). El investigador principal se contactó con los interesados mediante una llamada telefónica en la que se les explicó la naturaleza del estudio. Cuando las personas expresaron interés en participar, se programó una visita domiciliaria para explicar los detalles del estudio, resolver inquietudes y brindar las aclaraciones necesarias. Luego de la confirmación del cumplimiento de los criterios de selección, se firmó el consentimiento informado (Anexo 4) y se inició el proceso de evaluación (Anexo 6).

3.5.4 Asignación de grupos y cegamiento

La asignación de los grupos de investigación se realizó por conveniencia, para comparar los efectos del ejercicio físico sobre los resultados en pacientes con EPOC versus personas sanas que presentaron similares condiciones físicas y sociodemográficas. Dado que este fue un estudio cuasi-experimental con la asignación por conveniencia no se ejecutó ninguna asignación oculta. La asignación por conveniencia fue realizada por el investigador principal. No obstante, se ejecutó

un cegamiento simple en la cual los participantes no conocieron la intervención recibirían los demás participantes; esto teniendo en cuenta que el programa de ejercicios 8-WVP se realizó de forma individual en el domicilio de cada participante.

3.5.5 Descripción de los participantes

Se registraron 118 personas para el estudio, de las cuales se descartaron un total de 106 personas por incumplimiento de los criterios de inclusión (Figura 6). Finalmente, se reclutaron seis pacientes con EPOC y seis personas para el grupo control, la asignación se realizó por conveniencia considerando el diagnóstico de EPOC. Los participantes no presentaron diferencias significativas en edad, altura, peso, índice de masa corporal (obesidad de grado 1) y bajos niveles de actividad física.

No se encontraron diferencias significativas en el consumo de energía (kcal y MET) entre los grupos, aunque los COPD registraron significativamente un 62% menos de pasos diarios ($P < 0,05$). Al comparar el grado de disnea entre los grupos de estudio, encontramos que los COPD presentaron una puntuación significativa ($P=0,004$) más alta de disnea que el grupo control al realizar esfuerzos físicos diarios.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en Pasos/día, SpO2 en reposo, frecuencia respiratoria y FEV1/FVC (Tabla 4). No se presentaron diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de resultados de función pulmonar puesto que la población diana del estudio eran personas con EPOC sin restricciones pulmonares severas para que toleraran el programa de ejercicio físico.

Tabla 4. Características de los participantes

	CTRL	COPD	Valor-P
Sujetos	6	6	
Edad (años)	75.6 ± 4.6	74.0 ± 5.3	0.613
Talla (cm)	151.3 ± 2.7	161.1 ± 11.9	0.108
Peso (kg)	64.2 ± 10.3	68.5 ± 12.5	0.556
IMC (kg·m⁻²)	28.4 ± 3.0	26.3 ± 4.0	0.359
Nivel de actividad física			
METs/hora	1.23 ± 0.1	1.18 ± 0.2	0.699
Pasos/día	5305 ± 172	1906 ± 118	0.029
Función Pulmonar			
FVC (L)	3.1 ± 1.2	2.1 ± 0.3	0.069
FEV1 (L)	2.1 ± 0.6	1.6 ± 0.3	0.089
FEV1/FVC (%)	77.4 ± 9.6	66.0 ± 7.9	0.039
PEF (L·s ⁻¹)	5.8 ± 2.7	3.3 ± 1.4	0.070
FEF 25-75%	1.6 ± 0.6	1.5 ± 0.3	0.065
Disnea			
Calificación disnea (mMRC)	1.6 ± 0.5	3.6 ± 0.5	P=0.002
Signos vitales – Base de línea			
SpO ₂ (%)	95 ± 1	85 ± 1	<0.001
Frecuencia cardiaca (lpm)	81 ± 2	77 ± 6	0.145
Presión arterial sistólica (mmHg)	120 ± 3	121 ± 3	0.560
Presión arterial diastólica (mmHg)	78 ± 7	81 ± 7	0.122
Frecuencia respiratoria (resp/min)	15.4 ± 0.4	14.5 ± 0.5	0.030

BMI: índice de masa corporal, EPOC: grupo EPOC, CTRL: grupo control, FEF: flujo espiratorio medio, FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 s, FVC: capacidad vital forzada, FEV1/FVC: volumen espiratorio forzado en 1 s/vital forzado capacidad, MET: equivalentes metabólicos, PEF: flujo espiratorio máximo, SpO₂: saturación de oxígeno arterial del pulso. Significación estadística: P<0,05 después de realizar una prueba t-Student pareada. Se muestran las características de referencia de los participantes en reposo. Los datos se presentan como media ± desviación estándar (DE).

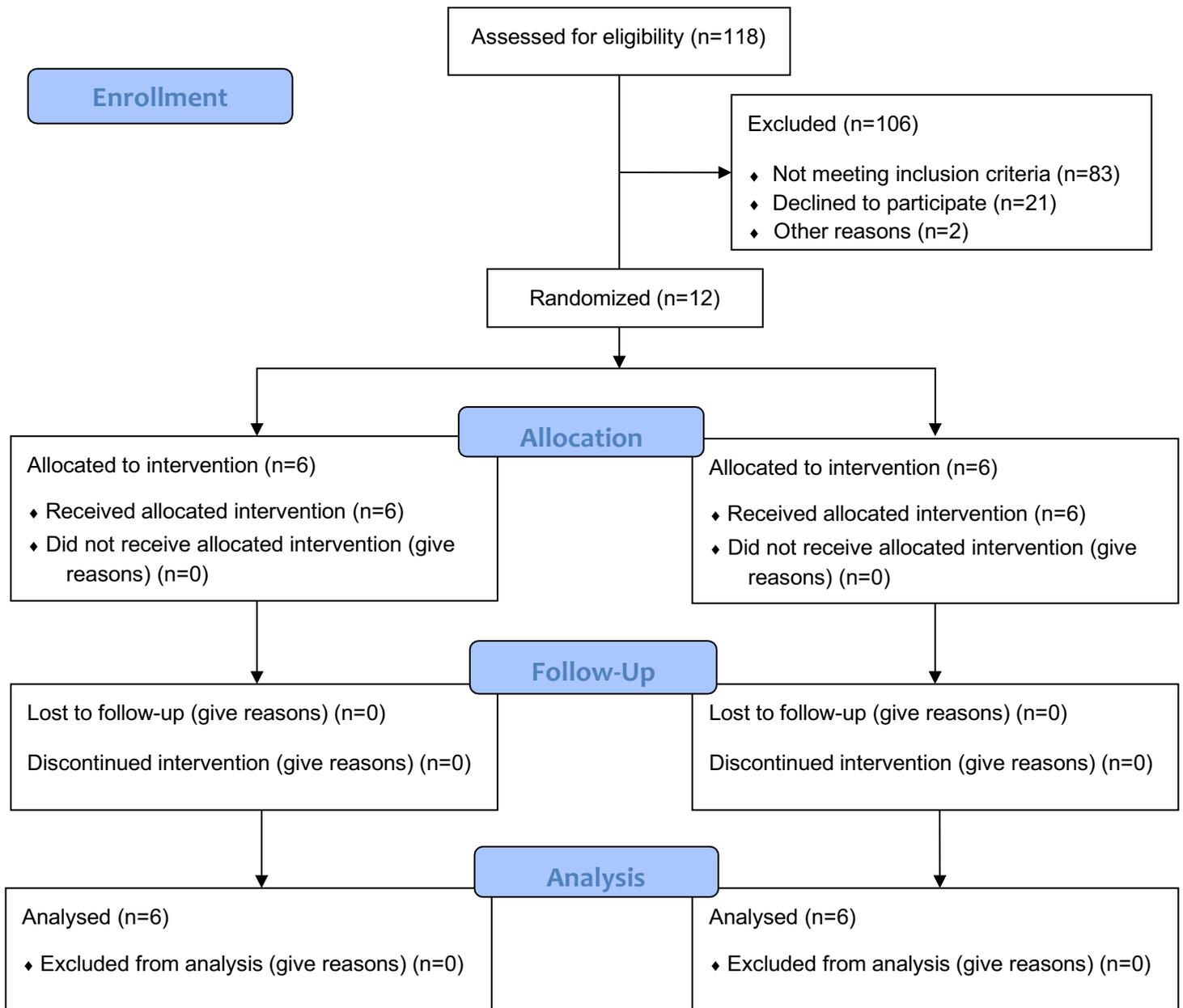


Figura 6. Diagrama de flujo de participantes – CONSORT

3.6 Intervención

3.6.1 Descripción de la intervención

Se desarrolló un programa de ejercicio físico concurrente el cual denominamos *8-Week Variant Program* (8-WVP), el cual es un programa de ejercicio físico prescrito de 8 semanas de duración con 3 sesiones semanales para un total de 24 sesiones (Anexo 7). En cada semana se incluyeron sesiones de entrenamiento de las capacidades físicas condicionales y sesiones de educación en salud y promoción de la actividad física. Las cargas de entrenamiento se progresaron a partir del aumento del volumen de trabajo, la intensidad del ejercicio y el método de entrenamiento. El programa presenta las siguientes especificaciones (Figura 7):

Step 1 (Semana 1 y 2).

- Reeducción respiratoria: Ejercicios de inspiración y espiración prolongada.
- Capacidad aeróbica: Método: Interválico; Intensidad: Zona de entrenamiento 2, 60 % FCmax, 4-6/10 Escala de Borg; Carga: 20 min; Densidad: 1:2; Modo: Banda, bicicleta estática, entrenamiento en campo.
- Fuerza muscular: Método: Piramidal; Intensidad: 2/10 Omni-Res; Carga: Autocarga; Series: 3 series; Repeticiones: 8 repeticiones; Grupo muscular: Sesión 1 de la semana miembros superiores, sesión 2 de la semana zona Core, sesión 3 de la semana miembros inferiores.
- Flexibilidad y elasticidad: Método: estiramientos activos; Intensidad: 31-60 Perflex Scale; Duración: 10 – 20 segundos; Grupo muscular trabajado
- Educación en salud y promoción de la actividad física: EPOC y cuidados respiratorios en casa.

Step 2 (Semana 3 y 4).

- Reeducción respiratoria: Ejercicios de inspiración y espiración resistida.
- Capacidad aeróbica: Método: Interválico; Intensidad: Zona de entrenamiento 2, 65 % FCmax, 4-6 Escala de Borg; Carga: 25 min; Densidad: 1:1; Modo: Banda, bicicleta estática, entrenamiento en campo.
- Fuerza muscular: Método: Piramidal; Intensidad: 3-4/10 Omni-Res; Carga: 20% 1RM; Series: 3 series; Repeticiones: 10 repeticiones. Grupo muscular: Sesión 1 de la semana miembros superiores, sesión 2 de la semana zona Core, sesión 3 de la semana miembros inferiores.
- Flexibilidad y elasticidad: Método: estiramientos activos; Intensidad: 31-60 Perflex Scale; Duración: 10 – 20 segundos; Grupo muscular trabajado

- Educación en salud y promoción de la actividad física: Importancia de la actividad física diaria en el EPOC.

Step 3 (Semana 5 y 6).

- Reeducción respiratoria: Ejercicios de inspiración y espiración resistida.
- Capacidad aeróbica: Método: Continuo, Intensidad: Zona de entrenamiento 3, 70 % FCmax, 5-6/10 Escala de Borg, Carga: 25 min; Modo: Banda, bicicleta estática, entrenamiento en campo.
- Fuerza muscular: Método: Piramidal; Intensidad: 4-5/10 Omni-Res; Carga: 30% 1RM; Series: 4 series; Repeticiones: 10 repeticiones. Flexibilidad y elasticidad: Método: estiramientos activos; Intensidad: 31-60; Grupo muscular trabajado.
- Flexibilidad y elasticidad: Método: estiramientos activos; Intensidad: 31-60 Perflex Scale; Duración: 10 – 20 segundos; Grupo muscular trabajado
- Educación en salud y promoción de la actividad física: Signos tempranos de exacerbación de la EPOC y plan de acción

Step 4 (Semana 7 y 8).

- Reeducción respiratoria: Ejercicios de inspiración y espiración resistida con activación de extremidades superiores.
- Capacidad aeróbica: Método: Continuo, Intensidad: Zona de entrenamiento 3, 75 % FCmax, 6-7/10 Escala de Borg, Carga: 30 min; Modo: Banda, bicicleta estática, entrenamiento en campo.
- Fuerza muscular: Método: Piramidal; Intensidad: 5-6/10 Omni-Res; Carga: 40-50% 1RM; Series: 4 series; Repeticiones: 13 repeticiones. Grupo muscular: Sesión 1 de la semana miembros superiores, sesión 2 de la semana zona Core, sesión 3 de la semana miembros inferiores.
- Flexibilidad y elasticidad: Método: estiramientos activos; Intensidad: 31-60 Perflex Scale; Duración: 10 – 20 segundos; Grupo muscular trabajado.
- Educación en salud y promoción de la actividad física: Uso y cuidado de dispositivos respiratorios en casa.

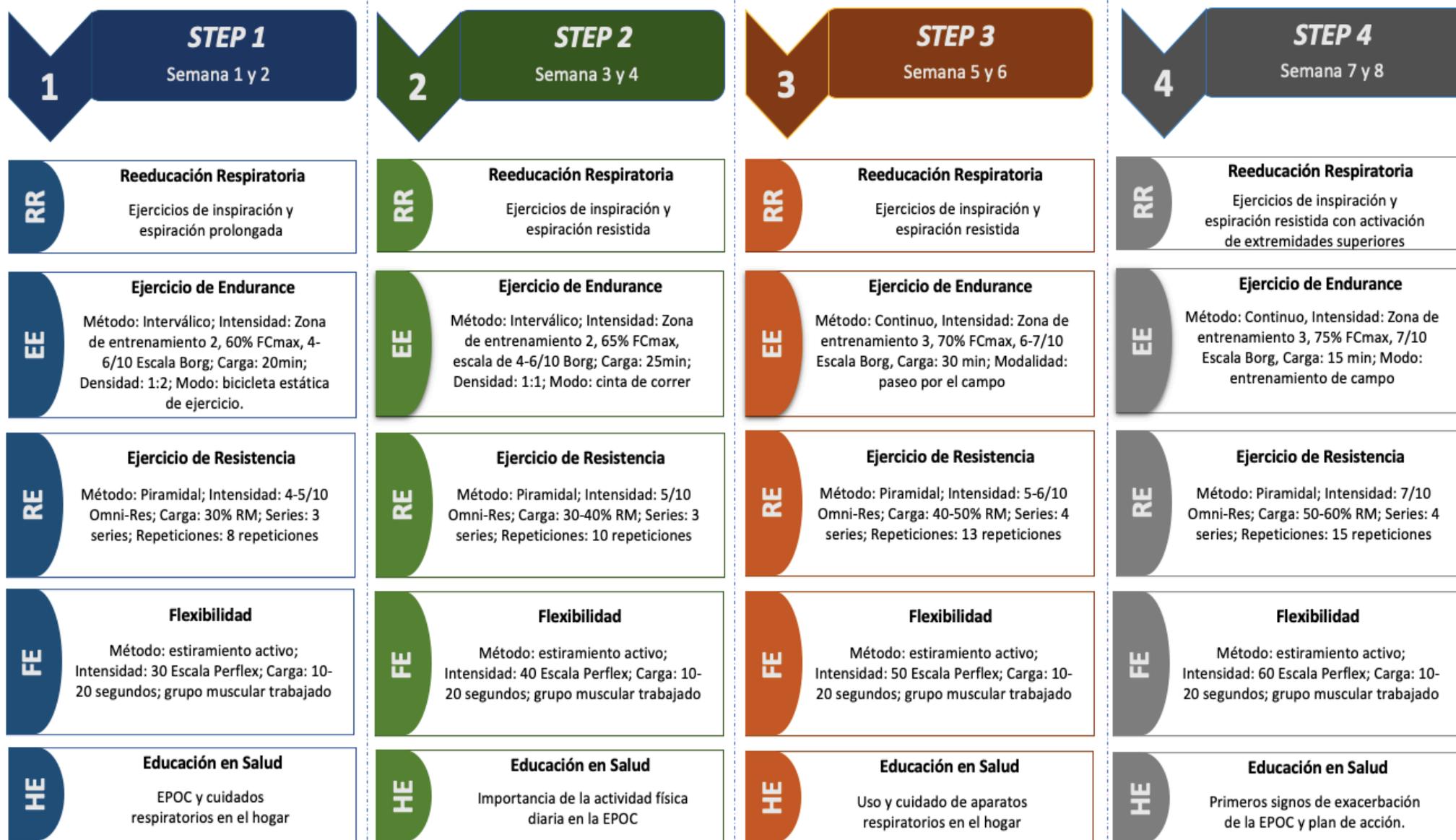


Figura 7. Programa de ejercicio físico 8-WVP.

3.6.2 Explicación de la elección de los comparadores

El grupo CTRL realizó el mismo programa de ejercicios de 8-WVP que el grupo COPD, ya que los propósitos de la investigación fueron determinar las respuestas moleculares y fisiológicas diferenciales entre personas con y sin EPOC ante el esfuerzo físico bajo condiciones de hipoxia altitudinal. Los pacientes del grupo COPD fueron los únicos que recibieron las sesiones de educación en salud y promoción de la actividad física, dado que los temas se orientaron y relacionaron con la EPOC.

3.6.3 Criterios para suspender o modificar las intervenciones

Los participantes del estudio tenían la posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento de la investigación. No ocurrieron eventos adversos durante la medición ni la intervención; no obstante, si se hubieran presentado eventos adversos asociados a la intervención o a las mediciones, el estudio finalizaría y se analizarían los datos obtenidos hasta ese momento. Se consideraron como criterios de suspensión de la intervención los siguientes síntomas: tos, broncoespasmo, dolor torácico, mareo, cefalea y exacerbación de los signos de dificultad respiratoria tras finalizar el esfuerzo físico.

Se planeó si posterior al programa de ejercicio físico se producía una agudización no controlada de los síntomas respiratorios, el manejo no farmacológico sería el siguiente:

- Iniciar oxigenoterapia hasta un nivel de $SpO_2 \geq 90\%$.
- Maniobras de retroalimentación del ciclo respiratorio.
- Monitoreo constante del patrón respiratorio y signos vitales.
- Acompañamiento al centro de salud más cercano.
- De ser necesario se iniciaría el tratamiento farmacológico respiratorio según la dosis médica para cada paciente según su formulación médica personal.

3.6.4 Estrategias para mejorar la adherencia a las intervenciones

Como parte de la intervención del programa 8-WVP, se desarrollaron sesiones y talleres de educación para la salud en temas de cuidados respiratorios y promoción de la actividad física durante y después de la práctica de ejercicio físico, así como temas asociados a los beneficios del ejercicio físico. Esta capacitación educativa tuvo como objetivo promover la comprensión de los participantes del programa 8-WVP para mejorar su adherencia al estudio.

3.6.5 Disposiciones para la atención posterior a la intervención

Se realizó un seguimiento telefónico a cada participante durante las 3 semanas posteriores a la participación en el estudio, con la finalidad de evaluar las complicaciones posteriores a la intervención o a las mediciones. No se presentaron complicaciones posteriores a la investigación. En las llamadas se continuó con recomendaciones para la promoción de hábitos de vida saludables.

3.7 Variables de resultado

Los principales resultados de esta investigación estarán relacionados con la expresión de la proteína HIF-1 α y su incidencia en la respuesta de la angiogénesis mediada por VEGF y la eritropoyesis regulada por EPO. Los desenlaces secundarios estarán asociados con el desempeño de la función pulmonar (medida por espirometría), el rendimiento físico (medido por CPET y dinamometría) y los cambios hematológicos posteriores al ejercicio físico (medido por hemograma completo sistematizado), funcionalidad (pruebas de aptitud física funcional), calidad de vida (medida por cuestionario CAT) y disnea (medida con mMRC).

3.7.1 Resultados primarios

- Expresión de proteínas por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Para el análisis de las variables primarias HIF-1 α , VEGF y EPO se tomaron 8 mL de sangre venosa. La sangre se centrifugó a 2400g durante 10 minutos a 4°C para aislar el plasma, el cual posteriormente se separó en alícuotas de 200 μ L en microtubos Eppendorf y posteriormente se almacenaron a -80°C en el Laboratorio de inmunología celular de la facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia hasta su análisis. La cuantificación de las proteínas HIF-1 α (22), VEGF (23) y EPO (24) en plasma se realizó mediante la técnica molecular ELISA tipo sándwich, utilizando anticuerpos específicos para inmovilizar las proteínas de estudio en placa para su posterior detección. Finalmente, se realizó detección por quimioluminiscencia utilizando un espectrofotómetro SpectraMax ®M5 (San José, EE. UU.). Se utilizarán los siguientes anticuerpos: (1) HIF-1 α total humano/ratón DuoSet – R&D Systems, (2) kit ELISA de quantikina VEGF humano – R&D Systems, (3) eritropoyetina quantikina humana - R&D Systems (Minneapolis, EE. UU.). Cada ELISA se desarrolló según las instrucciones del fabricante.

3.7.2 Resultados secundarios

- Hemograma automatizado. La extracción de sangre venosa se realizó a partir de una muestra de sangre periférica mediante punción venosa en la vena antecubital (misma punción para la toma de muestras para ELISA). Previo al procedimiento se realizará un torniquete y se utilizará una aguja calibre 21 en una jeringa hipodérmica de 10 cc. La

sangre se recolectó con el sistema de recolección Vacutainer y la muestra se colocó en tubos con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Para cada participante, se recolectaron 4 mL de sangre venosa para un hemograma automatizado realizado con el sistema de análisis de células sanguíneas Mindray CAL 6000 (Shenzhen, China). Se obtuvieron los siguientes parámetros: recuento de reticulocitos, recuento de glóbulos rojos (RBC), concentración de hemoglobina ([Hb]), hematocrito (Hct), volumen corpuscular medio (MCV), hemoglobina corpuscular media (MCH), concentración de hemoglobina corpuscular media (MCH).

- **Función pulmonar.** Se evaluó mediante espirometría forzada, empleando espirómetro COSMED microQuark PC (Roma, Italia) y utilizando el sistema operativo Omnia 2.0 COSMED (Roma, Italia). El procedimiento de ejecución y análisis de los resultados se realizó siguiendo las recomendaciones de la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) (25). Se consideraron para el análisis el valor más alto de tres medidas satisfactorias. Los parámetros que se analizaron son: Volumen Espirado Forzado en el primer segundo (FEV1), Capacidad Vital Forzada (FVC), Relación FEV1/FVC, y cambios en FEV1 (Δ FEV1) y FVC (Δ FVC), La velocidad máxima del flujo mesoespiratorio (FEF 25-75).
- **Prueba de esfuerzo cardiopulmonar (CPET).** La prueba de ejercicio cardiopulmonar (CPET) se realizó utilizando un cicloergómetro Velotron DynaFit Pro - RacerMate (Seattle, EE. UU.) ajustado a la comodidad de los participantes. Se utilizó el sistema de análisis de gases Cosmed Quark-B2 (Roma, Italia) para medir las variables resultantes de la prueba cardiopulmonar. Todos los participantes ejecutaron un protocolo incremental, respetando la tolerancia física de cada participante (26). El protocolo consistió en: (1) un minuto de reposo en la bicicleta ergométrica, (2) dos minutos de calentamiento a 30 rpm sin carga, (3) inicio de la prueba con un pedaleo a 60 rpm durante 2 minutos con una carga de 30 W y aumentando 15 W la carga cada 2 minutos hasta la fatiga, (4) dos minutos de recuperación activa, pedaleando sin carga a 40 rpm, (5) cuatro minutos de recuperación pasiva en posición sentada. Se analizaron los siguientes parámetros: consumo máximo de oxígeno ($\dot{V}O_{2max}$), consumo pico de oxígeno ($\dot{V}O_{2pico}$), producción de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_2$), pulsioximetría (SpO_2), ventilación máxima voluntaria (MVV), reserva ventilatoria (VR) (calculada tras 1 minuto de ventilación de ejercicio máxima: $\dot{V}Epico/MVV$), frecuencia cardíaca máxima (FC max), frecuencia cardíaca de reserva (HRR) (calculada como frecuencia cardíaca en el ejercicio máximo: $FCpico/FCmax$), Equivalentes ventilatorios de O_2 y CO_2 ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) (27).

- Fuerza muscular. La medición de la fuerza muscular periférica se realizó mediante un dinamómetro digital (Saehan - modelo DHD-1, Seúl, Corea) y realizando el test en el miembro dominante. Se registraron tres repeticiones con 1 min de descanso entre ellas y se consideró el valor más alto como valor final (28).
- Nivel de actividad física. El nivel de actividad física se midió mediante un acelerómetro triaxial ActiGraph GT3X+ (Pensacola, EE. UU.) el cual registra la aceleración con variaciones de magnitudes de 0,05 a 2,5 g ($g = 9,8 \text{ m/s}^2$) (29) con un rango de frecuencia de 0,25 a 2,5 Hz durante 60 s. El acelerómetro se sujetó a la cintura o cadera dominante del participante mediante un cinturón. Se obtuvieron registros durante 7 días, tomando como medida eficiente 5 días válidos por lo que se excluyó el primer y último día de medida (30). Se tomaron como día válido un periodo de uso continuo del acelerómetro con tiempo de 8 a 10 h. Para el análisis de los datos, se excluyeron los tiempos de no registro, definidos como el período de 60 minutos de conteo 0, que es la evidencia de no uso del dispositivo. Para definir el nivel de actividad física, se tomaron como resultados: (1) METs/h, METs/día y METs promedio, (2) gasto energético en kcal/h, kcal/día y kcal promedio, (3) número de pasos por hora, número de pasos por día y número medio de pasos.
- Aptitud física funcional. La evaluación de la resistencia se determinó a partir de la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT). La evaluación de la resistencia muscular se desarrolló a partir del Arm Curl Test y el Sit to Stand Test de 30 segundos (30secSTS). La flexibilidad fue evaluada a partir del Back Scratch Test y el Chair Sit and Reach Test. La medición de la fuerza prensil se realizó mediante dinamometría utilizando el dinamómetro digital (Saehan - modelo DHD-1, Seúl, Corea). Se registraron tres mediciones tomando como resultado válido el mayor desempeño de las tres mediciones.
- Calidad de vida asociada a la salud y valoración de la disnea. Para la evaluación de la calidad de vida se aplicó el Test de Evaluación de la EPOC (CAT). El test CAT es una encuesta que determina la calidad de vida de la persona en relación al impacto de la enfermedad en el bienestar de los pacientes. Se utilizó la Escala de Disnea del Consejo de Investigación Médica Modificada (mMRC) para determinar el deterioro funcional debido a la disnea atribuible a la EPOC según el GOLD.
- Signos vitales. La saturación de pulso (SpO_2) se realizó mediante el dispositivo OXYM4000 de Santa Medical Health Care Products (Estados Unidos). La determinación de la frecuencia respiratoria (RR) se determinó a partir del registro metabólico del espirómetro COSMED microQuark PC (Roma, Italia). La frecuencia cardíaca (FC) se registró utilizando el mismo sistema COSMED y se controló con la banda pectoral Polar

H10 (Polar Electro Oy, Kempele, Finlandia). La presión arterial se determinó utilizando el Esfigmomanómetro Prestige Medical - 882-COM-BLK (Estados Unidos).

3.8 Cronología de los procedimientos

El procedimiento desarrollado en esta investigación se presenta a continuación (Figura 8):

- Día 0: Selección: Reclutamiento de bola de nieve.
- Día 1. Determinación del estado de salud: (1) estado de salud cardiovascular con electrocardiograma, (2) identificación de comorbilidades neurológicas o musculoesqueléticas, (3) llenado de la historia clínica de la investigación, y (4) firma de consentimiento informado.
- Día 2. Evaluación del rendimiento físico: (1) función pulmonar por espirometría, (2) medición de la resistencia cardiopulmonar por CPET, (3) evaluación de la fuerza muscular en extremidades mediante dinamometría, (4) hemograma sistematizado, 5. determinación ELISA y 6. evaluación de la calidad de vida con el cuestionario CAT en personas con EPOC.
- Día 3 al día 27. Cada participante seguirá el programa 8-WVP en casa.
- Día 28 y 29. Reevaluación del rendimiento físico a través de las mismas pruebas y protocolos desarrollados el día 02 y evaluación de alta.
- Día 30. Socialización de los resultados a participantes e interesados.

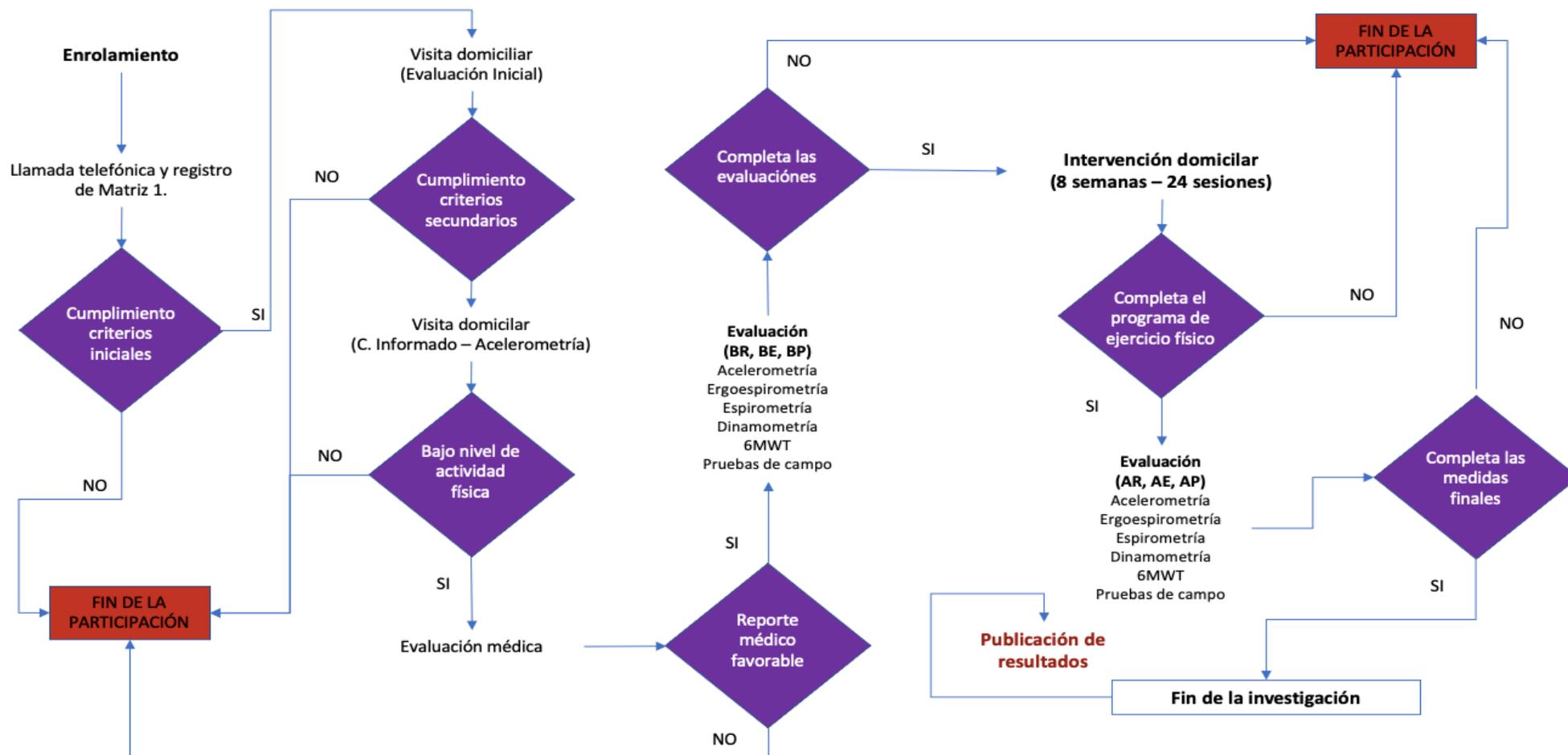


Figura 8. Cronología de evaluación e intervenciones. *A:* Después de la intervención; *B:* Antes de la intervención; *E:* ejercicio, 30 minutos después de finalizar la CPET; *P:* post-ejercicio, 24 horas después de CPET; *R:* reposo, 1 hora antes de la CPET.

3.9 Recopilación y gestión de datos

3.9.1 Planes de evaluación y recopilación de resultados

Los datos de los participantes se obtuvieron a partir de la entrevista inicial y evaluación médica. Los datos fueron recopilados en un formulario de Historia Clínica creado para esta investigación (Anexo 3). Las mediciones se realizaron en el Laboratorio de Fisiología del Ejercicio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia y los análisis moleculares se realizaron en el Laboratorio de Investigación Básica en Bioquímica de la Universidad Nacional de Colombia.

3.9.2 Gestión de datos

Los datos fueron tratados por los investigadores para proteger la identidad de cada participante mediante el uso de códigos asignados aleatoriamente mediante utilizando el software Oxford Minimization and Randomization (OXMar), el cual es un sistema eficaz de aleatorización, ocultación y minimización para estudios clínicos con una adaptación al idioma español (36).

La información digital resultante de la investigación fue almacenada por el investigador principal en dos memorias USB y se guardarán durante 2 años después del final de la investigación. Cada uno de los documentos estará protegido mediante la técnica de cifrado con clave secreta, la cual es de conocimiento exclusivo del investigador principal.

Para garantizar la calidad de la información en los formatos físicos, se realizaron auditorías para revisar la corrección de los formularios diligenciados. Para este procedimiento se construirán dos matrices de datos por separado en el software Epidata versión 3.1. Adicionalmente, se realizaron una validación de los datos para corregir errores de digitación empleando el subprograma "Validar" del software Epidata versión 3.1. En la construcción de las matrices de datos se utilizaron el subprograma "Check" de Epidata versión 3.1 para restringir la captura de datos y así reducir errores de digitación o codificación.

Los formularios de consentimiento informado firmados se archivaron en una carpeta AZ y se mantendrán en un cajón cerrado con llave en el laboratorio de fisiología del ejercicio de la UNAL. Los investigadores de ninguna manera revelarán los datos de los participantes a ninguna fuente. Los datos obtenidos serán utilizados exclusivamente con fines académicos y de investigación.

3.10 Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo de las características de la población estudiada y las variables en escala de medición cualitativa se tomaron como frecuencias y proporciones. Las variables continuas se

describieron con medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar, rango intercuartílico) de acuerdo a si presentan o no distribución normal según métodos gráficos (histogramas, de dispersión, entre otros) y numéricos (Shapiro-Wilk).

Para realizar la comparación de los grupos se realizaron pruebas paramétricas y no paramétricas de acuerdo con la verificación de criterios a priori. Para las comparaciones entre proporciones se realizaron Chi-cuadrado o exacta de Fischer, para la comparación de variables continuas entre los tres grupos se utilizaron pruebas de ANOVA.

Como método longitudinal se realizó un análisis de medidas repetidas para datos correlacionados. Para cada una de las variables de resultado continuas se realizó el análisis con modelos de efectos fijos (marginales). La evaluación del supuesto de distribución normal de las variables se ejecutó mediante métodos gráficos (histogramas, diagramas de caja y gráficos Q-Q).

En el modelo de análisis estadístico se incluyeron como covariables y la exposición principal haciendo referencia al grupo que pertenece. El tiempo se tomó como una variable continua según los minutos entre cada una de las mediciones, para lo cual se evaluó linealidad del mismo y sus interacciones con las covariables de interés, en caso de no cumplir con este supuesto se categorizó con base en las mediciones realizadas, considerando como referencia la medición basal y se realizó la evaluación de posibles términos de interacción. Para las variables con distribución normal, se utilizó el modelo restrictivo de máxima verosimilitud (REML) para seleccionar la mejor matriz de correlación; posteriormente, para seleccionar las covariables a mantener en el modelo, se usó la estimación de máxima verosimilitud (MLE). La selección del mejor modelo se basó en el valor más bajo del criterio de información de Akaike (AIC) y del criterio de evaluación bayesiana (BIC) después de haber evaluado de las interacciones y los términos no lineales. Para los modelos condicionales se utilizaron modelos con intercepto y pendientes. Con lo anterior fue posible evaluar los efectos tanto intra y entre grupos con un modelo más robusto para analizar las medidas de resultado y controlar por posibles variables confusoras.

3.11 Supervisión y seguimiento

3.11.1 Grupos participantes

Esta investigación se realizó, coordinó y controló por el grupo de Adaptaciones a la Hipoxia y el Ejercicio de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia. Los perfiles de investigadores vinculados en esta investigación fueron:

- Investigador principal: realizó las mediciones e intervenciones de todos los participantes vinculados al estudio, desarrolló el análisis de datos y realizó la redacción del informe final.
- Director y Codirector del estudio: realizaron la orientación de aspectos conceptuales y aspectos logísticos para el desarrollo de las pruebas. De igual manera, orientaron los aspectos prácticos relacionados con la ejecución de las mediciones iniciales y finales.
- Grupo médico del estudio: acompañaron en el proceso de evaluación de la aptitud física de los participantes, informaron sobre el estado de salud de los participantes durante las mediciones.

3.11.2 Juicios de auditoría del proyecto

Se constituyó un comité de expertos para la evaluación inicial de este estudio. Este comité estuvo compuesto por: un médico de la Universidad Federal de São Paulo - Brasil), un médico de la Universidad de la Sabana – Colombia, un biólogo molecular de la Universidad Nacional de Colombia (Certificado 16 Mar 2021 - Dirección Curricular de Biología). Estos expertos decidieron que el estudio cumplía con los criterios de seguridad y coherencia metodológica para la investigación. Por otro lado, se realizó cada 4 meses una auditoría de los avances de la investigación por el director del grupo de investigación al que está adscrito este proyecto.

3.12 Aspectos éticos

3.12.1 Aprobación de la ética de la investigación

Esta investigación se realizó siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki y fue avalada por el comité de ética institucional de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia, otorgado el 7 de diciembre de 2020 y registrado en el acta 14-2020 (acreditación del comité de ética, resolución N° 023 DE 2020, acto 08 del 16/04/2020). Adicionalmente, cuenta con la aprobación del comité de investigación en el cual 3 pares revisores (un neumólogo, un médico experto en deporte y un biólogo molecular) determinaron la pertinencia y rigor científico del protocolo (acto 015 de 20 de mayo de 2021 - Resolución de Consejo 0310). Así mismo, este protocolo contó con registro previo en *Clinical Trials* y en la *World Health Organization* Bajo el número NCT04955977.

3.12.2 Consentimiento informado

Todos los participantes que cumplieron con los criterios de elegibilidad y que participaron en alguna o todas las fases de la investigación firmaron voluntariamente el consentimiento informado (Anexo 4).

3.12.3 Confidencialidad

Durante el desarrollo y al término de esta investigación, se protegerán los datos personales de todos los participantes. Los datos recogidos serán tratados exclusivamente por el investigador principal mediante codificación alfanumérica para cada uno de los participantes.

3.13 Financiamiento

Esta investigación fue financiada por la Universidad Nacional de Colombia – Sede Bogotá, a través de la “*Convocatoria para el apoyo a proyectos de investigación y creación artística de la sede Bogotá de la Universidad Nacional de Colombia - 2019*, código HERMES, 47970).

4. Capítulo 4. Informe de producción científica

La PhD Érica Mancera Soto y el PhD Edgar Cristancho Mejía, como directores de la tesis doctoral presentada por Msc Wilder Villamil Parra, hacen constar que el doctorando lidero, estructuró y ejecutó activamente cada una de las fases de esta investigación, el doctorando analizó los resultados obtenidos y realizó varios artículos científicos los cuales forman parte de esta memoria. Así mismo, el doctorando ha presentado un papel protagonista en la divulgación de la metodología y los avances de esta investigación en diversos congresos, reuniones científicas y otras actividades de divulgación social del conocimiento.

Los detalles de los artículos y actividades de apropiación social del conocimiento se presentan a continuación:

3.14 Artículos científicos aceptados

1. Título del artículo: Factor 1 Inducible por Hipoxia y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: respuestas epigenéticas al ejercicio físico. Revisión sistemática.
 - Revista: Fisioterapia
 - ISSN: 0211-5638
 - Editorial: Elsevier
 - Participación del doctorando: diseño experimental, obtención y valoración, redacción del documento y aprobación final.
 - DOI: 10.1016/j.ft.2021.10.002
2. Título del artículo: Effects of a physical exercise program on HIF-1 α in people with chronic obstructive pulmonary disease living at high altitude: study protocol for a clinical trial.
 - Revista: TRIALS
 - ISSN: 1745-6215
 - Editorial: BioMed Central (BMC)
 - Participación del doctorando: diseño experimental, obtención y valoración, redacción del documento y aprobación final.

- DOI: 10.1016/j.ft.2021.10.002

3.15 Artículos científicos en revisión editorial

3. Título del artículo: Cardiopulmonary exercise test in Chronic Obstructive Pulmonary Disease at high altitude.
 - Revista: Physiotherapy Research International
 - ISSN: 2590-0412
 - Editorial: Willey
 - Participación del doctorando: diseño experimental, obtención y valoración, redacción del documento
 - Estado: en evaluación por jurados
4. Título del artículo: Effects of a program of physical exercise on cardiopulmonary function and HIF-1 α signaling pathway, in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease residing at high altitudes.
 - Revista: Annals of Physical and Rehabilitation Medicine
 - ISSN: 0954-6111
 - Editorial: Science Direct
 - Participación del doctorando: diseño experimental, obtención y valoración, redacción del documento
 - Estado: en evaluación por jurados
5. Título del artículo: Effect of an 8-week physical exercise program on functional physical fitness and quality of life in elderly people with and without Chronic Obstructive Pulmonary Disease residing at high altitude.
 - Revista: European Geriatrics Medicine
 - ISSN: 1878-7657
 - Editorial: Spriner
 - Participación del doctorando: análisis de los resultados, obtención y valoración, redacción del documento
 - Estado: en evaluación por jurados

a. Actividades de apropiación social del conocimiento

1. Ponencia aceptada. V Congreso Colombiano de Bioquímica y Biología Molecular 2023. Fecha: 8–10.11.2023. Título:

Cambios de la eritropoyetina (EPO) y el factor de crecimiento vascular pulmonar (VEGF) y su relación con la aptitud física en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) posterior al programa de ejercicio 8-WVP.
2. Ponencia aceptada. XXVII Seminario Internacional del cuidado 2023. Fecha: 19–20.10.2023. Título:

Cambios de la eritropoyetina (EPO) y el factor de crecimiento vascular pulmonar (VEGF) y su relación con la aptitud física en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) posterior al programa de ejercicio 8-WVP.
3. Poster aceptado. V Congreso Colombiano de Bioquímica y Biología Molecular 2023. Fecha: 8–10.11.2023. Título:

Efectos del programa de ejercicio 8-WVP sobre el Factor 1-alfa inducible por hipoxia (hif-1 α) en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) residentes en gran altitud.
4. Ponencia realizada. 56° Congreso Nacional Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) 2023. Fecha: 8–10.06.2023. Título:

Respuestas cardiopulmonares y metabólicas en pacientes con EPOC sedentarios bajo 2 estímulos hipóxicos: altitud y esfuerzo físico
5. Ponencia realizada. 56° Congreso Nacional Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) 2023. Fecha: 8–10.06.2023. Título:

Efectos de un programa de ejercicio físico sobre la respuesta del HIF-1 α en y su relación sobre el rendimiento físico en personas con EPOC residentes a gran altitud: protocolo para un ensayo clínico
6. Ponencia realizada. 2° Simposio Cochrane Colombia: avances en síntesis de evidencia para la toma de decisiones (COCHRANE). Fecha: 2–3.06.2022. Título:

Factor 1 Inducible por hipoxia y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, respuestas epigenéticas al ejercicio físico. Revisión sistemática.
7. Ponencia realizada. 2° Simposio Cochrane Colombia: avances en síntesis de evidencia para la toma de decisiones (COCHRANE). Fecha: 2–3.06.2022. Título:

Comportamiento del HIF-1 en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica expuestos a un programa de ejercicio físico.

8. Artículo periodístico. Agencia de noticias UNAL. Fecha: 26.01.2022. Link: <http://agenciadenoticias.unal.edu.co/detalle/ejercicio-fisico-el-mejor-aliado-de-personas-con-epoc>

Título: Ejercicio físico, el mejor aliado de personas con EPOC

9. Contenido virtual. SaludUNALcontigo. Universidad Nacional de Colombia. Fecha: 01.06.2021. Link: <https://www.youtube.com/watch?v=p-CbVSsqGG0>

Título: EPOC y ejercicio físico: de lo molecular al bienestar

5. Capítulo 5. Resultados

Los resultados obtenidos en esta investigación se organizaron en tres secciones. Cada una de ellas responde a los objetivos planteados en esta investigación y a las publicaciones realizadas o artículos sometidos. En consecuencia, las secciones son presentadas en formato de artículos de resultados de investigación.

La primera sección está dirigida a la presentación del desarrollo, diseño y ejecución del test de ejercicio cardiopulmonar (CPET) que se aplicó en los pacientes con EPOC residentes a gran altitud. Teniendo en cuenta que la hipoxia altitudinal genera cambios en las respuestas fisiológicas al esfuerzo físico, se consideró como un paso fundamental ajustar el protocolo de CPET para pacientes con EPOC, teniendo en cuenta que adicional a la enfermedad y al bajo nivel de actividad física, los sujetos de esta investigación están expuestos a >2500m. De esta manera, se realizó el ajuste de la CPET tanto para conocer la real aptitud física de los participantes, cómo para tener datos confiables para la planeación y aplicación del programa de intervención.

En la segunda sección se presentan los resultados relacionados con los niveles plasmáticos de HIF-1 α , EPO y VEGF antes y después de la aplicación del programa de intervención planteado para esta investigación. Consecuentemente, se muestran los resultados obtenidos en la evaluación de la función pulmonar medida por espirometría, respuesta hematológica de la línea roja tomada a partir de resultados de hemogramas y rendimiento físico máximo medidos por CPET según el protocolo incremental presentado en la sección 1. Finalmente, se muestran las correlaciones entre los niveles de HIF-1 α y la promoción de angiogénesis y eritropoyesis, así como, la relación con las pruebas de función pulmonar y rendimiento físico.

La tercera y última sección de resultados relacionan la aptitud física funcional, la calidad de vida asociada a la salud y la disnea de personas con EPOC en comparación a sujetos sanos con las mismas condiciones ambientales. Finalmente, reportamos los efectos del programa de ejercicio físico y comparamos los resultados intra e inter grupo.

5.1 Sección 1. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar en EPOC a gran altitud.

Introducción

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) genera limitaciones funcionales como consecuencia de la disnea incluso a los esfuerzos leves, perjudicando la funcionalidad y la calidad de vida de la persona. Investigaciones y organizaciones como la *Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease GOLD* (1), establecen como recomendación fundamental la vinculación de los pacientes con EPOC a programas de rehabilitación pulmonar basados en ejercicio físico prescrito y controlado a partir de la dosificación de cargas e intensidades de entrenamiento óptimas individualizadas, teniendo en cuenta las condiciones cardíacas, respiratorias, metabólicas y musculares de estos pacientes (2).

Es bien conocido que la prescripción de ejercicio físico en pacientes con EPOC requiere una evaluación de la condición física máxima para controlar los volúmenes, intensidades y frecuencia de entrenamiento en base al conocimiento de los umbrales máximos alcanzados por los pacientes (3). La hipoxia altitudinal con baja presión parcial de oxígeno (PO_2) genera un empeoramiento de la función física a partir de la agudización de signos de dificultad respiratoria, mayor disnea y deterioro clínico en personas con EPOC; por tanto, la prueba de ejercicio cardiopulmonar (siglas en inglés CPET) para pacientes con EPOC residentes a gran altitud debe ajustarse tanto a las condiciones cardiorrespiratorias, musculares y metabólicas de cada paciente, como a las condiciones ambientales como la hipoxia altitudinal.

El desarrollo de CPET no ajustadas a las condiciones clínicas y contextuales de los pacientes puede llevar a generar sesgos en los resultados finales de la prueba, generando tanto un riesgo para la salud de las personas, como una afectación en la prescripción del ejercicio por sobrecargas o bajas cargas de entrenamiento (4); en consecuencia, es fundamental el desarrollo de CPET ajustadas tanto a la enfermedad a la hipoxia altitudinal, y más aun reconociendo que alrededor del 10% de los casos de EPOC conocidos en el mundo se encuentran en altura (5).

A continuación, se describe el estudio piloto realizado para ajustar la CPET para pacientes con EPOC residentes a gran altitud. Se presenta un caso clínico de una persona con EPOC residente a > 2500 m, expuesta a tres protocolos diferentes de CPET hasta alcanzar los umbrales máximos.

Descripción y métodos

Mujer de 66 años, con diagnóstico médico confirmado de EPOC GOLD-1 sin agudización de síntomas cardiorrespiratorios durante las 6 semanas previas a las mediciones, con historial de consumo de cigarrillos desde hace 43 años y con un índice tabacalero/año de 38, actualmente no fumadora. Presenta antecedentes de hipotiroidismo controlado farmacológicamente (Levotiroxina 150mg/día) y diabetes tipo II (Metformina 500mg/día). Durante la evaluación médica no se encontraron comorbilidades o limitaciones funcionales que impidieran el desarrollo de evaluación de la aptitud física máxima por medio de CPET.

La paciente presentó desaturación arterial en reposo (SpO_2 84%) sin requerimiento de oxigenoterapia y sin signos de dificultad respiratoria (Tabla 5). Durante el examen y a la evaluación de la calidad de vida asociada al impacto de los síntomas de la EPOC medida por el cuestionario CAT (CAT, 2009) refiere una puntuación de 12/40, lo cual, presenta un impacto medio en la calidad de vida. Consecuentemente, se evaluó la disnea durante la ejecución de actividades de la vida presentando una puntuación de 3/4 medida por la escala de disnea del Consejo de Investigación Médica (mMRC, 1959). A la medición del nivel de actividad física medido por acelerometría Triaxial triaxial con Triaxial ActiGraph GT3X+ (Pensacola, USA) y un tiempo de medición de 7 días, se encontró bajo nivel de actividad física con un reporte de 1,2 MET/hora y >3000 pasos/día.

Teniendo en cuenta el grado de estratificación de la enfermedad y las condiciones clínicas de la paciente se ejecutó el protocolo CPET presentado por Schneider et al., 2019(6), el cual es está planteado para personas con EPOC con estratificación GOLD 1 ($FEV1 \geq 80\%$ del valor esperado), el cual es aplicado rutinariamente en los programas de rehabilitación pulmonar.

La ejecución de la primera medición (M1) se logró de acuerdo a lo postulado por Schneider et al., 2019. En la Tabla 1 se presentan las especificaciones del protocolo aplicado inicialmente. Para su ejecución se utilizó el cicloergómetro Velotron DynaFit Pro-RacerMate (Seattle, EE. UU.) y el sistema de análisis de gases Cosmed Quark-B2 (Roma, Italia).

Después de realizar la medición M1 según los lineamientos del protocolo de (Schneider et al., 2019)(6), se encontró que la prueba no cumplió con el tiempo mínimo requerido según la American Thoracic Society (ATS)(7); puntualmente en: duración recomendada de la prueba de esfuerzo, logro de la Frecuencia cardiaca máxima (FCmax) teórica y registro de cociente respiratorio (siglas en inglés QR) superior a 1,15 durante la prueba. Por ello, se definieron dos nuevas medidas (M2 y M3) ajustando las cargas de trabajo (Wats), la velocidad de pedaleo (rpm)

y tiempos de cada fase (como se muestra en la Tabla 5), hasta alcanzar los criterios ATS para reconocer los valores máximos del paciente.

Cada momento de medición se realizó en el mismo sujeto con una diferencia de 2 semanas, manteniendo las mismas condiciones ambientales (día, hora y temperatura), y metodológicas de medición (locación, equipos y grupo interdisciplinar de evaluación). Se decidió determinar un tiempo de 2 semanas con la finalidad de evitar sesgos de los resultados debido a la fatiga acumulada. En todos los momentos de mediciones se mantuvieron los criterios ATS.

Se tomaron en cuenta como variables de resultado máximo del CPET las siguientes variables: duración de la prueba (tiempo en minutos), consumo pico de oxígeno ($\dot{V}O_{2\text{pico}}$ en mL/kg/min), cociente respiratorio (RQ), frecuencia cardíaca máxima al final del CPET (Siglas en inglés HR), frecuencias cardíacas de recuperación a 1, 3 y 5 minutos después de finalizar la prueba (HR 1 min, HR 3 min, HR 5 min), equivalentes de O_2 ventilatorio ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$), y volumen de oxígeno consumido de O_2 ($\dot{V}O_2$) y volumen producido de CO_2 ($\dot{V}CO_2$).

Esta investigación se desarrolló siguiendo los principios de investigación de la declaración de Helsinki. Así mismo, se contó con el aval del comité de ética de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia (12.07.2020 acta 14-2020). Consecuentemente, la participante firmó un consentimiento informado aceptando su participación, el registro de la información y la publicación de los resultados.

Tabla 5. Información del paciente y protocolos CPET

Características del paciente		CPET protocolos				
Sexo	Mujer	Línea de medición	Fase	Tiempo (min)	Carga (W)	Velocidad(rpm)
Edad (años)	66	M1 (Schneider <i>et al.</i> , 2019)	Reposo	2	0	0
Talla (cm)	160		Calentamiento	3	0	60
Peso (kg)	87.5		Carga inicial	2	25	60
IMC (kg·m ⁻²)	33.6		Incremento cargar	Cada 3	25	60
Nivel de actividad física			Recuperación activa	2	10	30
METs/hora	1.04		Recuperación pasiva	2	No especifica	
Pasos/día	2037	M2	Fase	Tiempo (min)	Carga (W)	Velocidad(rpm)
Función pulmonar			Reposo	2	0	0
FVC (L)	2.4		Calentamiento	3	15	15
FEV1 (L)	2.1		Carga inicial	2	20	40
FEV1/FVC (%)	65.5		Incremento cargar	Cada 2	10	60
PEF (L/S)	5.7		Recuperación activa	2	10	30
Otros		Recuperación pasiva	2	No especifica		
mMRC	3 / 4	M3	Fase	Tiempo (min)	Carga (W)	Velocidad(rpm)
CAT	17		Reposo	1	0	0
Signos vitales de base			Calentamiento	2	0	30
SpO ₂ (%)	84		Carga inicial	2	30	60
HR (lpm)	87		Incremento cargar	Cada 2	15	60
TA (mmHg)	120/86		Recuperación activa	2	0	40
BF (breaths/min)	16	Recuperación pasiva	5	Sentado, sin pedalear y cuantificando la FC tras 1, 3 y 5 min		

BF: siglas inglés frecuencia respiratoria, IMC: índice de masa corporal, CAT: prueba de evaluación de la EPOC, FEF: flujo espiratorio medio, FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 s, FVC: capacidad vital forzada, FEV1/ FVC: volumen espiratorio forzado en 1 s/capacidad vital forzada, m: minutos, mMRC: escala de disnea del Medical Research Council, HR: frecuencia cardíaca, MET: equivalentes metabólicos, M1: primera medición, M2: segunda medición, M3: tercera medición, PEF: flujo espiratorio máximo, rpm: revoluciones por minuto, SpO₂: pulso saturación de oxígeno, TA: presión arterial.

Resultados

En el primer protocolo (M1), se registro una HR 19 % más alta, una frecuencia respiratoria 31 % más alta y un RQ 5 % más bajo en un tiempo de prueba más corto (6 min), que los resultados presentados por (Schneider et al., 2019)(6). El tiempo en la prueba no cumplió con los requerimientos básicos de CPET, dado que según la ATS(7), una prueba CPET exitosa debe durar al menos de 8 a 12 minutos, con RQ informados superiores a 1,10 (Figura 9a, 9b).

En el segundo protocolo (M2), se disminuyo el tiempo de calentamiento para evitar la fatiga, reducimos la carga inicial a 20 W y propusimos aumentos de 10 W cada 2 minutos a 40 rpm. Todo esto se hizo con el fin de optimizar el tiempo de prueba y los valores de HR, RQ y $\dot{V}O_2$ pico de acuerdo con las recomendaciones de ATS. No obstante, encontramos que, aunque el tiempo de prueba aumentó en un 35 %, el RQ, el $\dot{V}O_2$ pico y la HR fueron más bajos que en M1 (Figura 9a, 9b). Para el tercer protocolo (M3) los ajustes fueron: 1. Reducir la velocidad de calentamiento manteniendo el mismo tiempo de duración de esta fase, 2. Aumentar la velocidad inicial de pedaleo en un 35%, 3. Incrementar 15 W cada 2 min hasta la fatiga, 4. Incrementar 35% los rpm en cada fase.

Después de este protocolo encontramos que la paciente realizó un tiempo de prueba óptimo que cumple con los requerimientos de la ATS; así mismo, se presentó una HR final 16% superior a las pruebas anteriores. Por otro lado, se registró un RQ máximo de 1,16, el cual fue un 9% superior al registrado en M1, se incrementó en 16% el $\dot{V}O_2$ pico registrado, y se presentó un aumento en los niveles de respuesta ventilatoria (Figura 9d-f). Finalmente, consideramos importante especificar los criterios de la fase de recuperación a la hora de ajustar el protocolo, ya que las publicaciones consultadas no especifican aspectos específicos de esta fase.

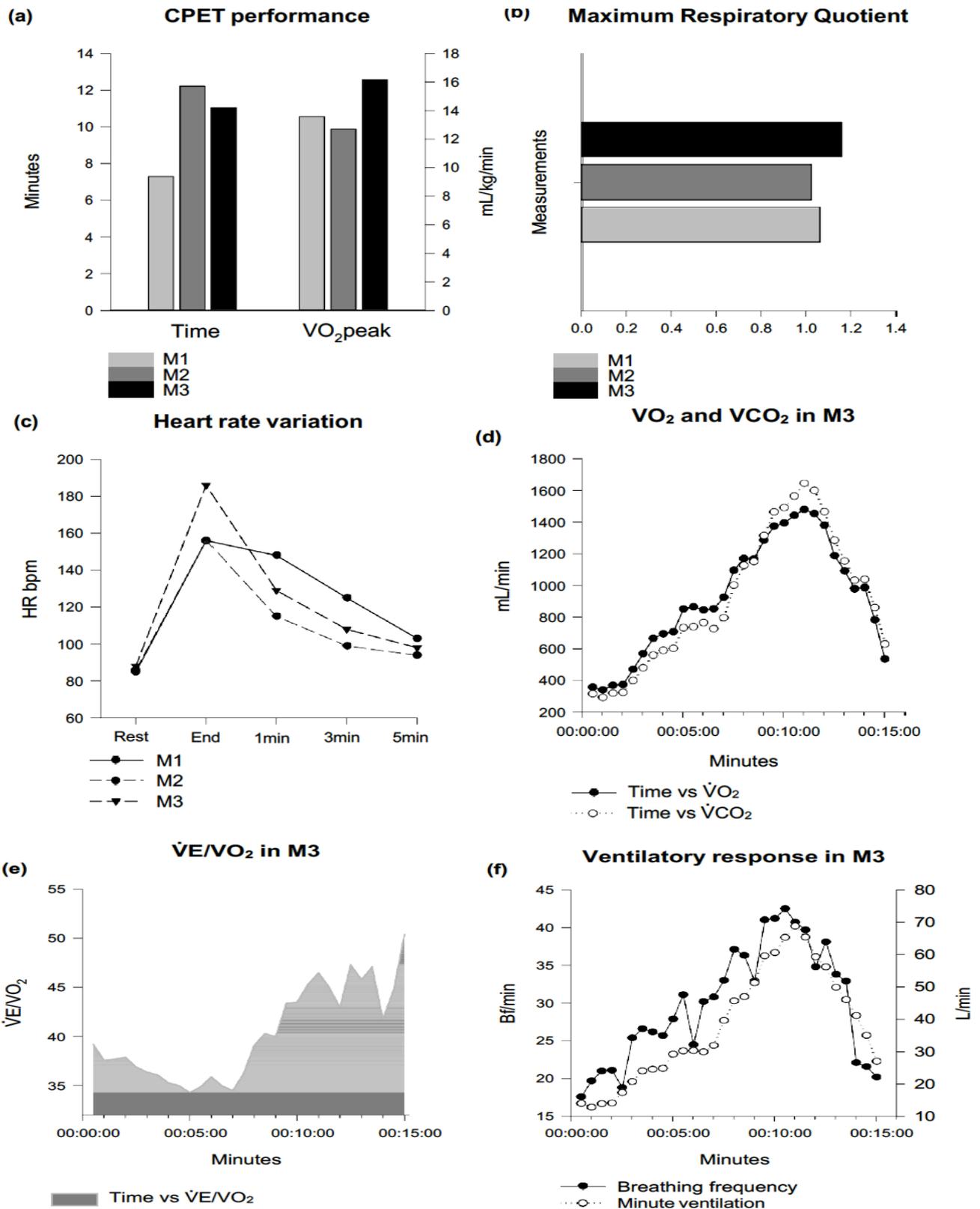


Figura 9. Resultados de la prueba de ejercicio cardiopulmonar CPET. *Bpm*: latidos por minuto, *CPET*: minutos en prueba de esfuerzo cardiopulmonar, *HR*: frecuencia cardíaca, *M1*: Primera medición, *M2*: Segunda medición, *M3*: Tercera medición, *RQ*: cociente respiratorio, *VO₂pico*: pico de consumo de oxígeno.

Discusión

Basado en los resultados preliminares derivados del caso aquí reportado, el protocolo estandarizado M1 propuesto para pacientes con EPOC GOLD1 (6) no es el mejor CPET para pacientes que residen en grande altitudes. En estos pacientes, la disnea se incrementa considerablemente frente a esfuerzo físicos incluso a esfuerzos leves; lo cual consideramos está relacionado con los efectos de la hipoxia ambiental (PO_2 baja) sobre la función cardiorrespiratoria de estos pacientes.

Los resultados encontrados en este caso nos llevan a pensar que un protocolo CPET para personas con EPOC expuestas a gran altura podría ser el protocolo incremental que se ejecutó en M3, que consiste en: un minuto de medición en reposo en cicloergómetro, dos minutos de calentamiento a 30 rpm sin carga, inicio de la prueba con un pedaleo a 60 rpm durante 2 minutos con una carga de 30 W y aumentando la carga en 15 W cada 2 minutos hasta el cansancio, dos minutos de recuperación activa, pedaleo sin carga a 40 rpm, y cuatro minutos de recuperación pasiva en posición sentada.

La disminución de la tolerancia a la fatiga y el rendimiento de CPET en personas con EPOC en grandes altitudes puede estar relacionada con los efectos de la hipoxia hipobárica sobre el aumento del broncoespasmo y la respuesta inflamatoria aguda (8), la disminución de la eficiencia de los músculos ventilatorios (9), el aumento del espacio muerto fisiológico y la exacerbación de la hipertensión pulmonar (10). Teniendo en cuenta que los ambientes de baja PO_2 exacerbaban la condición clínica de las personas con EPOC, es recomendable ajustar los protocolos de CPET para ambientes de gran altitud. Se puede considerar que una prueba CPET que no se ajuste a las condiciones ambientales puede llevar a resultados sesgados en cuanto a la condición física de las personas; lo que afectaría a los programas de rehabilitación pulmonar basados en ejercicio físico prescrito (4).

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2023 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [Internet]. 2023. Disponible en: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
2. Li L, Huang H, Song J, Yu Y, Jia Y, Wang Y, et al. Network Meta-Analysis of the Effects of Different Types of Traditional Chinese Exercises on Pulmonary Function, Endurance Capacity and Quality of Life in Patients With COPD. *Front Med.* 2022;9:806025. DOI: 10.3389/fmed.2022.806025.
3. Dal Corso S, De Camargo AA, Izbicki M, Malaguti C, Nery LE. A symptom-limited incremental step test determines maximum physiological responses in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2013;107(12):1993-9. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.06.013.
4. Villelabetia-Jaureguizar K, Díaz-Buschmann I, Vaquerizo-García E, Castillo-Martin J, Mahillo Fernandez I, Abeytua-Jiménez M. Protocolo Bruce: errores habituales en la evaluación de la capacidad funcional y en el diseño de un entrenamiento físico en cardiopatía isquémica. *Rehabilitación.* 2013;47(3):162-9. DOI: 10.1016/j.rh.2013.03.008..
5. Guo Y, Xing Z, Shan G, Janssens JP, Sun T, Chai D, et al. Prevalence and Risk Factors for COPD at High Altitude: A Large Cross-Sectional Survey of Subjects Living Between 2,100–4,700 m Above Sea Level. *Front Med.* 2020;7:581763. DOI: 10.1097/01.mco.0000134372.78438.09.
6. Schneider J, Lee Giesser I, Laux S, Brückner U, Schneider-Lauteren S. Comparative Assessment of CPET *Versus* Typical Work-related Activities in Women With and Without Mild COPD. *In Vivo.* 2019;33(1):115-24. DOI: 10.21873/invivo.11447.
7. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):211-77. DOI: 10.1164/rccm.167.2.211.
8. Karnati S, Seimetz M, Kleefeldt F, Sonawane A, Madhusudhan T, Bachhuka A, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Cardiovascular

System: Vascular Repair and Regeneration as a Therapeutic Target. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:649512. DOI: 10.3389/fcvm.2021.649512.

9. Georges T, Le Blanc C, Ferreol S, Menu P, Dauty M, Fouasson-Chailloux A. Effects of Altitude on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Risks and Care. *Life.* 2021;11(8):798. DOI: 10.3390/life11080798.

10. Marillier M, Bernard AC, Vergès S, Neder JA. Locomotor Muscles in COPD: The Rationale for Rehabilitative Exercise Training. *Front Physiol.* 14 de enero de 2020;10:1590. DOI: 10.3389/fphys.2019.01590.

5.2 Sección 2. HIF-1 α , EPO, VEGF y función cardiopulmonar en pacientes con EPOC residentes en altas altitudes

Introducción

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es la enfermedad respiratoria crónica con mayor mortalidad en el mundo, registrando 2,93 millones de muertes en 2016 (1). Los síntomas clínicos típicos son disnea, tos, expectoración excesiva, alteración del sueño, deterioro funcional y mala calidad de vida (2), síntomas que se incrementan con la contaminación del aire, los antecedentes de infecciones respiratorias y la altitud (3). Aspectos como la hipoxia crónica causada por los daños de la arquitectura alveolar propias de la EPOC y la hipoxia crónica intermitente asociada a las exacerbación de síntomas respiratorios, incrementan el detrimento del rendimiento físico de los pacientes con EPOC (4–6). Adicionalmente, en la EPOC se presenta un detrimento de la salud frente a la exposición a hipoxia altitudinal por agudización de hipertensión pulmonar, disminución de la saturación de oxígeno, aumento del trabajo respiratorio y agudización de alteraciones cardiovasculares propios de la enfermedad (7).

Los estudios realizados por Kaelin, Ratcliffe y Semenza, quienes ganaron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2019, determinaron que la hipoxia induce cambios fisiológicos con el fin de mantener la eficiencia celular en condiciones de estrés oxidativo, aspectos regulados por el Factor 1 Inducible por Hipoxia (HIF-1) (8–10). El HIF-1 es considerado como el mecanismo central de respuesta celular ante condiciones a bajas PO₂, puesto que actúa como el principal factor de transcripción para promover la homeostasis celular ante la hipoxia partir de la regulación de la expresión o silenciamiento de genes sensibles a O₂ (8,11).

El conocimiento de la actividad del Factor 1 Inducible por Hipoxia – sub unidad alfa (HIF-1 α) ha llevado al desarrollo de investigaciones en torno a sus efectos sobre las respuestas ventilatorias, respiratorias, metabólicas, vasculares y hormonales en sujetos sanos a diferentes altitudes, personas deportistas e incluso condiciones patológicas como enfermedades isquémicas, cáncer, enfermedades renales, cardiopatías y los desórdenes metabólicos, entre otros (12,13).

Es bien conocido cómo el HIF-1 α afecta a múltiples mecanismos fisiopatológicos en la EPOC descompensada (14–16), presentando una estrecha relación con la respuesta inflamatoria de la vía aérea, la inflamación crónica del parénquima pulmonar (17,18), y la regeneración vascular (19).

No obstante, se ha propuesto que la acción de HIF-1 α en pacientes con EPOC puede estar asociada con cambios en la angiogénesis muscular y la eritropoyesis (20,21).

Mounier et al.(22), reportaron que la angiogénesis en tejido muscular puede ser consecuencia de la acción de HIF-1 α sobre la transcripción y transducción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Este hallazgo fue validado por Gustafsson et al. (23) y Lundby et al. (24), quienes establecieron que en el tejido muscular de personas con EPOC severa y que adicionalmente presentan sedentarismo, podría existir una correlación entre niveles elevados de HIF-1 α y cambios en la transcripción y síntesis de VEGF, provocando una disminución de la angiogénesis en el tejido muscular y por lo tanto un deterioro en el rendimiento de los músculos periféricos (25).

Se ha determinado que la EPOC por ser una enfermedad hipóxémica crónica con respuestas inflamatorias sostenidas se asocia a una disminución en la eficiencia de transporte de O₂ a nivel tisular como resultado de la alteración en los ciclos eritropoyéticos secundarios a los cambios en la actividad de HIF-1 α en la transcripción y transducción de genes activadores de la eritropoyesis cómo la Eritropoyetina (EPO) (6)(29).

Estudios en EPOC han demostrado que estas personas típicamente pueden cursar con alteraciones hematológicas relacionadas con la inflamación crónica, incluso, se ha determinado que en la EPOC el nivel de EPO no aumenta a pesar de presentar hipoxemia (28). Sin embargo, estos estudios se han desarrollado EPOC sin exposición a hipoxia hipobárica. Por lo tanto, se desconoce el comportamiento y el papel de HIF-1 α en la transcripción y transducción de EPO en tales condiciones.

La *Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (GOLD) recomienda frecuentemente la práctica de programas de ejercicio físico para reducir el impacto de los síntomas de la EPOC (29) debido a los beneficios multisistémicos asociados al ejercicio. Varios estudios han demostrado que el ejercicio en estos pacientes aumenta la densidad mitocondrial (30), y la actividad de enzimas oxidativas, reduce el estrés oxidativo (31), estimula la capilarización de los músculos locomotores y respiratorios (32,33), y promueve la renovación del tipo de fibra muscular a favor de fibras oxidativas en el tejido muscular (34) y cambios que mejoran la calidad de vida de las personas con EPOC (35).

A pesar que 400 millones de personas en el mundo viven en altitudes elevadas (36,37), estimándose que el 10% de esta población es diagnosticada con EPOC (3), existe poca investigación sobre alteraciones morfológicas, bioquímicas y fisiológicas en personas con EPOC realizando actividad física y viviendo en ambientes de hipoxia altitudinal. El objetivo principal de esta investigación fue determinar la respuesta de HIF-1 α y algunos de sus productos

transcripcionales en pacientes con EPOC residentes en altura, antes y después de un programa de ejercicio de 8 semanas, su relación con la síntesis de VEGF y EPO, y cómo esto afecta el rendimiento físico, la función pulmonar y la respuesta hematológica.

Resultados

1. Comparación de los niveles de HIF-1 α , VEGF y EPO entre CTRL y COPD

La Figura 1 muestra los niveles plasmáticos de HIF-1 α , VEGF y EPO en grupo CTRL y grupo COPD en todos los puntos temporales. La concentración de HIF-1 α fue siempre mayor en COPD que en CTRL con diferencias significativas en reposo, tanto antes (RB) como después (RA) de la intervención (Figura 10a). En cuanto al VEGF, no hubo diferencias estadísticas entre grupos en ningún punto temporal, aunque en el grupo COPD se observó una media de valores un 15% inferior (Figura 10b). Los niveles de EPO se redujeron significativamente en el grupo COPD en todos los momentos de la medición (con una reducción que va del 36% al 68%) excepto en la respuesta post-aguda al esfuerzo físico después de la intervención (Figura 10c).

2. Cambios en HIF-1 α , VEGF y EPO después de la intervención

Como se muestra en la Figura 10a, después de la intervención se evidenció una disminución de HIF-1 α en todo momento en los sujetos CTRL, siendo significativa en reposo ($P=0,031$) y en post-agudo ($P=0,010$). Los pacientes con EPOC presentaron una disminución sostenida significativa en los niveles de HIF-1 α , con reducciones que oscilaron entre el 21 % en reposo y el 27 % en el post-agudo (Figura 10a). En cuanto a VEGF, se evidenció un aumento consistente después del programa de ejercicio tanto en CTRL como en COPD, con diferencias significativas en los tiempos de muestreo agudo y post-agudo y aumentos no significativos del 18% (CTRL) y 34% (COPD) en reposo. Finalmente, los niveles de EPO mostraron valores significativamente más altos después del programa de ejercicio en reposo (CTRL y EPOC) y en el punto temporal post-agudo (EPOC) (Figura 10c).

3. Rendimiento físico, función pulmonar y hemograma

Después de la intervención, hubo un aumento significativo en el tiempo de CPET (Figura 11a), $\dot{V}O_2$ pico (Figura 11b) y cociente respiratorio (Figura 11c) en ambos grupos. Sin embargo, a pesar de que el desempeño en el CPET tuvo mejores resultados después de la intervención, la escala de esfuerzo percibido de Borg no presentó cambios significativos, excepto la percepción de esfuerzo periférico en la EPOC ($P=0,045$) (Figura 3d).

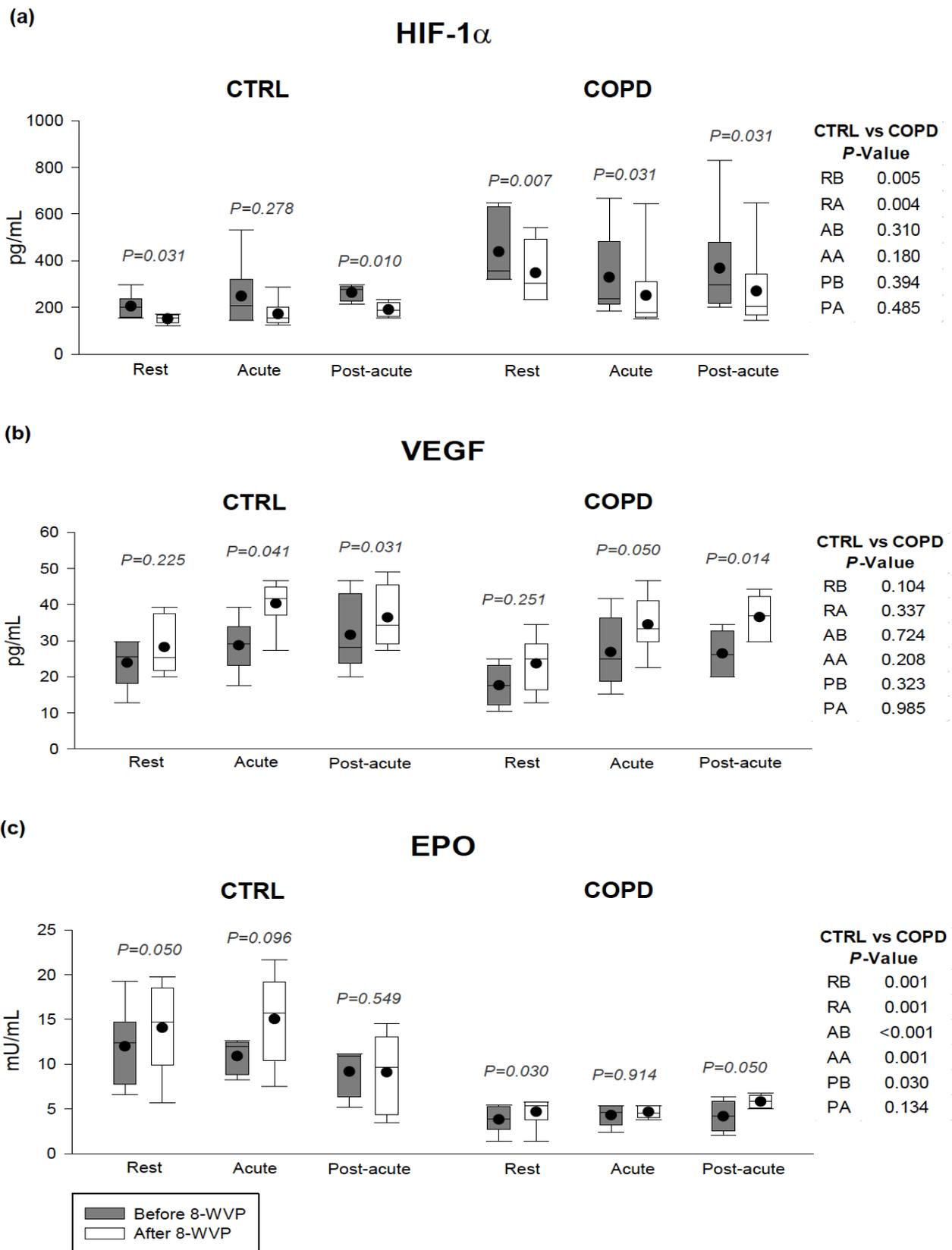


Figura 10. Niveles plasmáticos de HIF, VEGF y EPO. (a): HIF-1 α en CTRL y COPD, (b) VEGF en CTRL y COPD, (c): EPO en CTRL y COPD. RA: Ejercicio después de 8-WVP, RB: Ejercicio antes de 8-WVP, HIF-1 α : Factor inducible de hipoxia 1 – subunidad alfa, VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular, EPO: Eritropoyetina, PA: Post-ejercicio después de 8-WVP, PB: Post-ejercicio antes de 8-WVP, RA: Descanso después de 8-WVP, RB: Descanso antes de 8-WVP. COPD: grupo EPOC, CTRL: grupo control. Los datos se presentan como media \pm desviación estándar (DE). Significación estadística: $P < 0,05$ después de realizar una prueba t-Student pareada

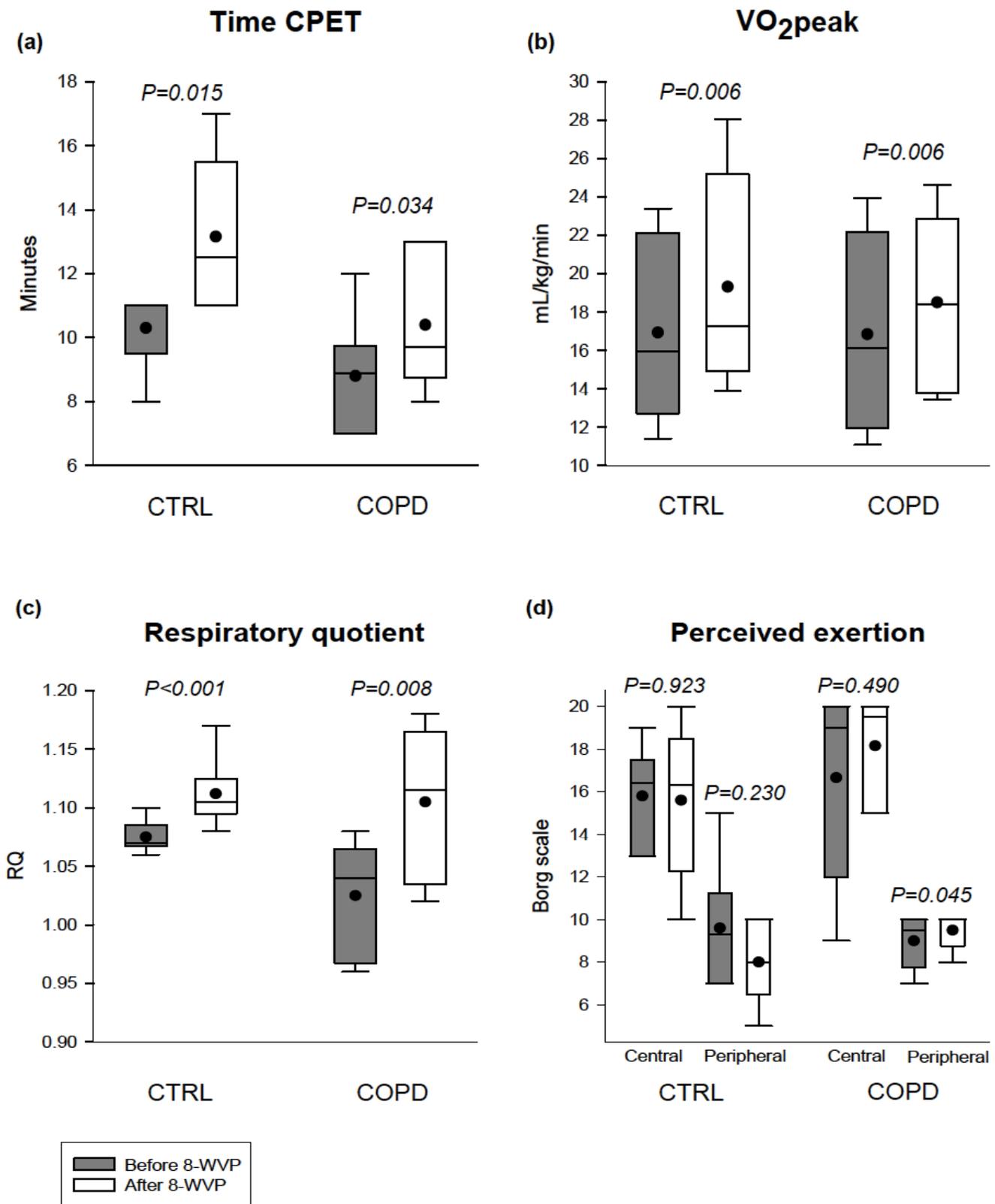


Figura 11. Resultados de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (CPET) y de la espirometría. (a): Tiempo CPET: minutos en prueba de esfuerzo cardiopulmonar, (b): VO₂ pico: consumo pico de oxígeno en mL·kg⁻¹·min⁻¹, (c) RQ: cociente respiratorio, (d) esfuerzo percibido según el Borg escala. COPD: grupo EPOC, CTRL: grupo control. Los datos se presentan como media ± desviación estándar (DE). Significación estadística: P<0,05 después de realizar una prueba t-Student pareada..

La Figura 12 muestra tres parámetros cardiorrespiratorios relevantes. La respuesta cardíaca al esfuerzo físico, evaluada por HR, mostró diferencias después de la intervención (Figura 12a). En CTRL, se evidenció una disminución significativa en la HR de reposo y una recuperación más rápida después de 5 min. Los participantes COPD aumentaron significativamente la HR al final del CPET y se recuperaron más rápido después de 1, 3 y 5 min. En el grupo COPD se evidenció una disminución significativa de los equivalentes respiratorios de oxígeno ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$) que contrasta con la tendencia al aumento de CTRL (Figura 11b). No se encontraron cambios significativos en ningún grupo en $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$. En cuanto a la función pulmonar, la intervención incrementó significativamente la FEF en un 25-75% en ambos grupos, siendo este incremento más consistente en el grupo COPD (Figura 12c).

El programa de intervención de entrenamiento promovió valores más altos en los parámetros hematológicos relacionados con la serie de glóbulos rojos en COPD que en CTRL, aunque el aumento solo fue significativo en el porcentaje de reticulocitos (Tabla 6).

Tabla 6. Parámetros hematológicos relacionados con la línea roja

	CTRL			COPD		
	Antes	Después	Valor <i>P</i>	Antes	Después	Valor <i>P</i>
RBC ($10^6 \cdot \mu\text{L}^{-1}$)	4.7 ± 0.4	4.7 ± 0.4	0.491	4.8 ± 0.6	5.2 ± 0.4	0.273
[Hb] ($\text{g} \cdot \text{dL}^{-1}$)	13.8 ± 1.6	13.9 ± 0.9	0.925	14.7 ± 1.9	15.2 ± 1.2	0.340
Hct (%)	42.1 ± 3.2	42.5 ± 2.4	0.608	44.5 ± 4.4	46.5 ± 2.1	0.208
MCV (fL)	89.5 ± 4.2	89.0 ± 4.7	0.533	89.1 ± 6.4	90.6 ± 3.8	0.630
MCH (pg)	29.4 ± 2.1	29.1 ± 1.9	0.498	29.2 ± 3.3	30.6 ± 1.6	0.125
Ret (%)	1.3 ± 0.4	1.7 ± 0.4	0.108	2.0 ± 0.6	2.2 ± 0.6	0.003

COPD: grupo EPOC, RBC: recuento de glóbulos rojos, [Hb]: concentración de hemoglobina, Hct: hematocrito, MCV: volumen corpuscular medio, MCH: hemoglobina corpuscular media, Ret: recuento de reticulocitos. Los datos se presentan como media ± desviación estándar (DE). Significación estadística: $P < 0,05$ después de realizar una prueba t-Student pareada.

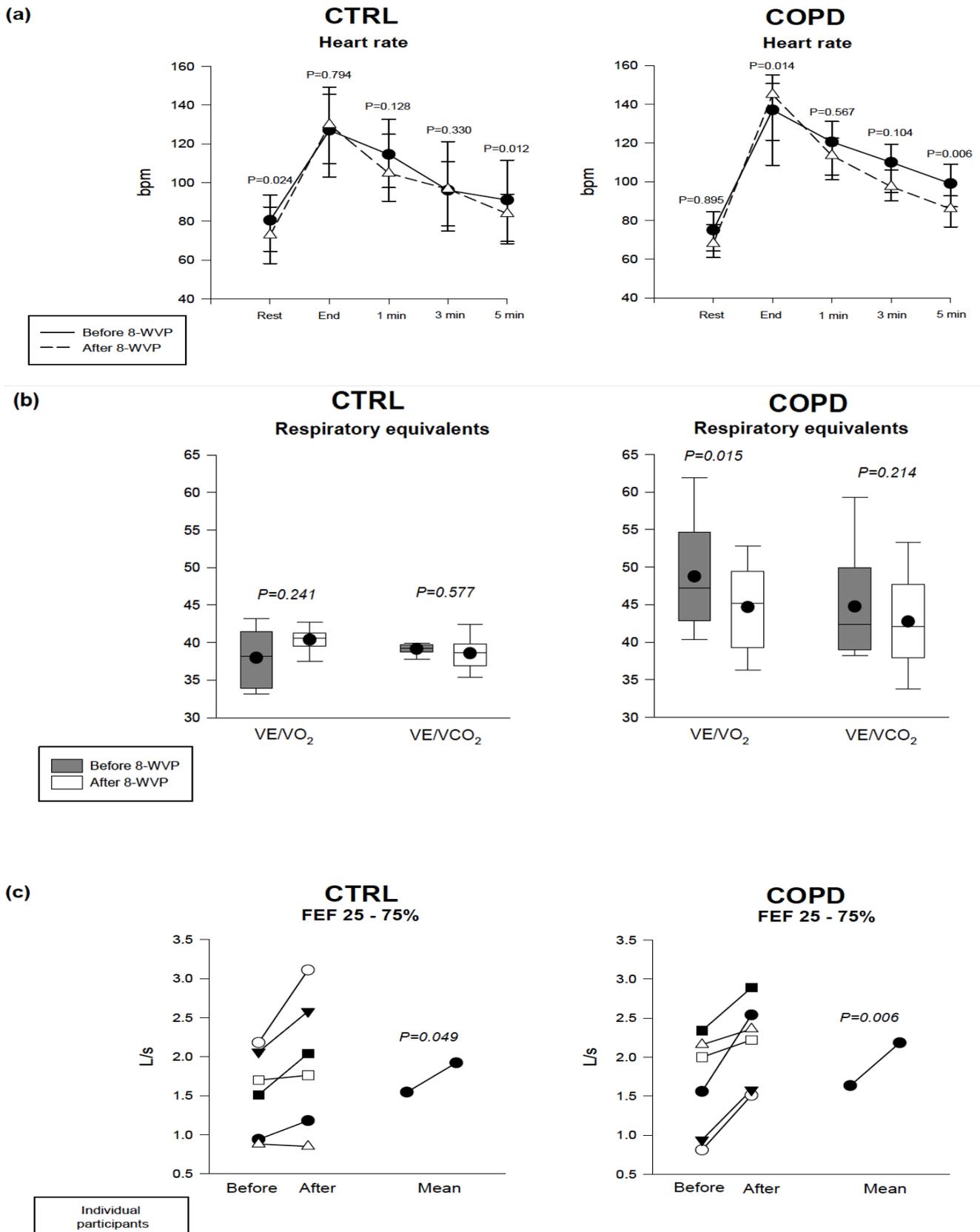


Figura 12. Frecuencia cardíaca, equivalentes respiratorios y FEF 25-75%. (a): Frecuencia cardíaca en CTRL y COPD, (b): Equivalentes respiratorios en CTRL y COPD, (c): FEF25-75% en CTRL y COPD. COPD: grupo EPOC, CTRL: grupo control, FEF25-75%: flujo espiratorio forzado 25-75, $\dot{V}E/\dot{V}O_2$: equivalente respiratorio de oxígeno, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$: equivalente respiratorio de dióxido de carbono. Los datos se presentan como media \pm desviación estándar (DE). Significación estadística: $P < 0,05$ después de realizar una prueba t-Student pareada. En los paneles c cada símbolo conectado por una línea indica los valores individuales de los participantes antes y después de la intervención.

4. Cambios provocados por nuestro programa de ejercicio físico de 8 semanas

Nuestro interés fue primero determinar la incidencia de HIF-1 α sobre VEGF y su posible relación con la función pulmonar, la influencia de HIF-1 sobre EPO y su efecto sobre la eritropoyesis después del ejercicio físico, y la relación de estos niveles de proteína con el rendimiento de CPET después 8-WVP. En la Tabla 7 presentamos las correlaciones entre las proteínas analizadas, el CPET, la espirometría y los parámetros del hemograma que presentaron resultados estadísticamente significativos. Estas correlaciones se realizaron para determinar las respuestas diferenciales entre CTRL y COPD después del programa de ejercicios.

Encontramos correlaciones negativas significativas en CTRL entre HIF-1 α y la mayoría de los parámetros de espirometría. Se encontró una correlación positiva significativa entre HIF-1 α y las variables hematológicas MCV, MCH y Ret (%) pero no con RBC, [Hb] y Hct. Por el contrario, EPO y RBC se correlacionaron significativa y positivamente con [Hb], Hct, MCV y MCH. No se encontraron correlaciones significativas entre HIF-1 α y CPET ni entre VEGF y los parámetros de espirometría.

En el grupo COPD se encontraron correlaciones negativas significativas entre el nivel de HIF-1 α y algunos resultados de CPET, en concreto con el $\dot{V}O_{2\text{pico}}$, RQ y $\dot{V}E$ tras la intervención. Las correlaciones negativas entre HIF-1 α y los parámetros de espirometría FVC y FEF 25-75% encontradas en CTRL también se observaron en el grupo COPD. Al analizar la relación entre HIF-1 α y los diferentes parámetros relacionados con los glóbulos rojos, encontramos correlaciones negativas con MCV y MCH y una correlación positiva con Ret (%). En contraste con CTRL, los niveles de VEGF y los parámetros de espirometría mostraron correlaciones positivas significativas con FEV1, FVC y FEF 25-75%. Finalmente, RBC se correlacionó positivamente con [Hb], Hct y Ret (%), y negativamente con MCV y MCH.

Tabla 7. Correlaciones entre proteínas plasmáticas y resultados de espirometría, cuadro hemático y CPET posterior al programa de intervención

		CTRL						COPD					
		Time	VO ₂ pico	RQ	ṠE/VO ₂	ṠE/VCO ₂	ṠE	Time	VO ₂ pico	RQ	ṠE/VO ₂	ṠE/VCO ₂	ṠE
HIF-1α vs CPET	r	-0.09	0.02	-0.51	0.04	0.34	0.16	-0.28	-0.66*	-0.57*	-0.17	-0.06	-0.64*
	P	0.781	0.933	0.087	0.893	0.274	0.628	0.373	0.022	0.049	0.587	0.858	0.025
HIF-1α vs spirometry		FEV1	FVC	FEV1/FVC	FEF 25-75%	PEF		FEV1	FVC	FEV1/FVC	FEF 25-75%	PEF	
	r	-0.74**	-0.94***	-0.78**	-0.63*	0.49		0.29	-0.59*	-0.28	-0.65*	-0.04	
	P	0.006	<0.001	0.002	0.027	0.104		0.358	0.041	0.378	0.050	0.909	
HIF-1α vs Red blood count		RBC	Hct	[Hb]	Ret	MCV	MCH	RBC	Hct	[Hb]	Ret	MCV	MCH
	r	-0.53	0.03	0.09	0.67*	0.92***	0.83***	0.57	-0.24	-0.29	0.60*	-0.82**	-0.61**
	P	0.118	0.937	0.804	0.033	<0.001	<0.001	0.086	0.513	0.422	0.041	0.003	0.005
VEGF vs spirometry		FEV1	FVC	FEV1/FVC	FEF 25-75%	PEF		FEV1	FVC	FEV1/FVC	FEF 25-75%	PEF	
	r	-0.11	0.05	-0.07	-0.09	0.28		0.64*	0.72**	-0.49	0.71**	0.06	
	P	0.734	0.999	0.838	0.772	0.386		0.025	0.008	0.110	0.009	0.845	
EPO vs Red blood count		RBC	Hct	[Hb]	Ret	MCV	MCH	RBC	Hct	[Hb]	Ret	MCV	HCH
	r	0.76**	0.56*	0.70*	0.49	0.18	0.22	0.30	-0.01	0.15	0.47	-0.34	-0.11
	P	0.004	0.05	0.023	0.152	0.612	0.534	0.408	0.973	0.687	0.172	0.344	0.77

COPD: grupo EPOC, CTRL: grupo control, CPET: minutos en prueba de ejercicio cardiopulmonar, EPO: eritropoyetina, FEF25-75%: flujo espiratorio forzado 25-75% durante la mitad media de la FVC, FEV1: volumen espiratorio forzado en un segundo, FVC: capacidad vital forzada, Hct: hematocrito, HIF-1α: factor 1 inducible por hipoxia - subunidad alfa, MCV: volumen corpuscular medio, MCH: hemoglobina corpuscular media, PEF: flujo espiratorio máximo, RBC: recuento de glóbulos rojos, Ret: recuento de reticulocitos, RQ: cociente respiratorio, ṠE: volumen espirado, VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular, ṠE/ṠO₂: equivalente respiratorio de oxígeno, ṠE/ṠCO₂: equivalente respiratorio de dióxido de carbono, ṠO₂pico: consumo máximo de oxígeno, [Hb]: hemoglobina concentración. Los datos se presentan como media ± desviación estándar (DE). Significación estadística: P<0,05 después de realizar una prueba t-Student pareada.

Discusión

1. EPOC, gran altitud y HIF-1 α

Estudios en ratas (38) y humanos (39) han demostrado que existe un aumento significativo en la expresión de HIF-1 α en la EPOC en comparación con sujetos sanos y fumadores pero sin diagnóstico de esta enfermedad. Se ha establecido que en la EPOC la expresión de HIF-1 α está aumentada en un 10% tanto en tejido pulmonar como en plasma (40). Nuestros resultados son consistentes con estos hallazgos puesto que encontramos niveles de HIF-1 α significativamente más altos en el grupo COPD que en CTRL en reposo.

Si bien los niveles de HIF-1 α disminuyeron después de la intervención, los valores plasmáticos de este factor de transcripción fueron significativamente más altos en el grupo COPD que en CTRL. El aumento de los niveles de HIF-1 α puede deberse tanto a la hipoxemia crónica asociada al daño estructural y funcional de la barrera alvéolo-capilar, como a alteraciones metabólicas que conducen a procesos glucolíticos repetitivos que aumentan las especies reactivas de oxígeno (ROS) a nivel citoplasmático. Esta idea podría estar respaldada por varios reportes donde se ha encontrado que el aumento en la expresión de HIF-1 α suprime la función mitocondrial (41), aumenta el pH muscular y genera acidosis debido a un aumento en la síntesis de la enzima lactato deshidrogenasa, generando la disminución del rendimiento físico (42).

Asensio-Cruz et al. (43), recientemente reportaron valores plasmáticos de HIF-1 α en EPOC residiendo a baja altura de 255 ± 84 pg/mL, los cuales son considerablemente más bajos que los valores obtenidos por nosotros en reposo (438 ± 155 pg/mL). Esta diferencia podría ser consecuencia del efecto aditivo inducido por ambos estímulos hipoxémicos en residentes de altura con EPOC, lo que habría desencadenado una mayor respuesta, ya sea aumentando los niveles citoplasmáticos de HIF-1 α , aumentando su capacidad de translocación al núcleo, o aumentando su actividad transcripcional para activar inductores de la expresión de genes de adaptación a la hipoxia (44,45).

De igual manera, hemos encontrado que los niveles de HIF-1 α después del programa de ejercicio 8-WVP se redujeron significativamente en la mayoría de los puntos de muestreo temporales en ambos grupos. Además, en la EPOC, los niveles plasmáticos de HIF-1 α mostraron una correlación negativa significativa con el $VO_{2\text{máx}}$, el RQ y el $\dot{V}E$ después de 8 semanas de entrenamiento. Estos hallazgos podrían ser indicativos de una mayor eficiencia metabólica y tolerancia al estrés glucolítico que podría explicarse por varios mecanismos fisiológicos. Por ejemplo, una eficiencia oxidativa mejorada mediada por incrementos en la biogénesis mitocondrial y/o disminuciones en la degradación mitocondrial (46), un cambio en la proporción de fibras musculares lentas acompañadas por un aumento en la capilarización de fibras individuales o la densidad capilar

muscular global, o el hecho de que hubo un aumento de VEGF y por lo tanto un aumento de la angiogénesis muscular con mayor eficiencia contráctil de los músculos ventilatorios, lo que estaría respaldado por To et al. (47), quienes reportan que muestran una relación directa entre los niveles de VEGF y FEV1. Consideramos que la disminución de HIF-1 α después del ejercicio físico podría estar relacionada con el aumento de la contribución de O₂ en el citoplasma celular que aumenta la degradación proteasomal de HIF-1 α (24), o con el aumento de los sistemas de regulación a la baja de HIF como el Factor Inhibidor HIF (FIH), la sirtuina 6 y las propililhidroxilasas 1 y 2 (48).

Según McGettrick et al. (51), la influencia de HIF no solo está asociada con cambios metabólicos, hematológicos o cardiovasculares en hipoxia, también existe una relación directa entre HIF-1 y los genes de respuesta inflamatoria e inmune tanto en condiciones hipóxicas como normóxicas durante el ejercicio físico. Presumimos que la disminución de los niveles de HIF-1 α , incluso después de un esfuerzo físico máximo (RQ > 1,10), es reflejo de una menor síntesis de citocinas proinflamatorias, una menor degradación de la elastina pulmonar y una menor remodelación bronquial y del parénquima pulmonar, que se asocia con una menor presencia y efectos de ROS sobre la necrosis y muerte celular (49,50).

2. HIF-1 α , VEGF, angiogénesis y función pulmonar

Se ha encontrado un aumento de HIF-1 α en pacientes con EPOC sedentarios con exacerbación de la enfermedad, que es consecuencia de la hipoxemia crónica y el estrés oxidativo celular (52,53). En consecuencia, la disminución de la PaO₂, junto con la exposición al humo del cigarrillo, las infecciones respiratorias recurrentes y/o el déficit de α 1 antitripsina (α 1AT), genera un aumento anormal y no beneficioso del VEGF en el epitelio pulmonar como consecuencia del aumento de la respuesta inflamatoria a través de la activación de los efectos celulares de la inflamación (macrófagos y mastocitos residentes en los pulmones e infiltrados en neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos, etc.) y sobreactivación de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-6)(54).

El aumento de los niveles plasmáticos de VEGF no está causado exclusivamente por HIF-1 α y su síntesis no debe entenderse categóricamente como un biomarcador de aumento de la inflamación sistémica. Suhr et al. (55), afirmaron que el aumento de VEGF en plasma en condiciones normóxicas puede deberse a las cargas de trabajo muscular durante el ejercicio. Por otro lado, Kraus et al. (56), establecieron que el ejercicio físico *per se*, aumenta la concentración plasmática de VEGF en sujetos entrenados o sedentarios ya que el aumento de la carga mecánica a nivel muscular conduce a una mayor demanda metabólica y a un aumento de la respuesta inflamatoria para la reparación muscular, aspectos que favorecen transcripción de ARNm de VEGF incluso en

normoxia. Estos hallazgos están de acuerdo con nuestros resultados, observamos que, en pacientes con EPOC que realizan ejercicio a intensidades submáximas, los niveles plasmáticos de VEGF aumentaron sin signos de deterioro clínico. No obstante, hemos encontrado que el ejercicio mejora la eficiencia oxidativa muscular al permitir un mayor aumento de la eficiencia ventilatoria, posiblemente debido al aumento de VEGF y de los procesos de angiogénesis muscular, reflejado en mejores datos de espirometría (FEF 25-75%) y mejores valores de valores y ventilación. variables del CPET ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) después del programa de ejercicio.

En cuanto a la evaluación de la función pulmonar, encontramos que no hubo una relación significativa entre los niveles de VEGF y los resultados de la prueba de función pulmonar en el grupo CTRL, como era de esperar, ya que los sujetos CTRL no presentaban patologías que afectaran la función pulmonar. Sin embargo, los pacientes del grupo COPD registraron una correlación negativa significativa en FEV1, FVC y FEF 25-75%. Esto sugiere que la angiogénesis mediada por VEGF puede aumentar la eficiencia de los músculos respiratorios en el grupo COPD, donde el daño estructural y funcional del parénquima pulmonar no es reversible debido al daño morfológico relacionado con la hiperinflación dinámica sostenida y el deterioro del retroceso elástico pulmonar asociado (57). Proponemos que la eficiencia de los músculos respiratorios aumentó después del programa de entrenamiento resultado de una mejor oxidación metabólica celular, y como consecuencia de una mayor capilarización de las fibras musculares oxidativas de contracción lenta debido al aumento de la señalización de VEGF.

Está bien establecido que el ejercicio físico facilita los procesos angiogénicos mediados por VEGF como respuesta a HIF-1 α , dando lugar a cambios metabólicos en el músculo esquelético ejercitado en una población sana y atletas (58). Sin embargo, hasta donde sabemos, no hay datos sobre la relación entre los niveles de VEGF y el rendimiento muscular en personas con EPOC que hacen ejercicio en hipoxia altitudinal. A la luz de nuestros hallazgos, el ejercicio físico podría promover la síntesis de VEGF en la EPOC a partir de la regulación a la baja de HIF-1 α , reflejada en la mejor función ventilatoria medida por espirometría forzada y la mejora de los resultados de la CPET (aumento del $\dot{V}O_{2pico}$, RQ y del tiempo del examen).

3. HIF-1 α , EPO, eritropoyesis y respuesta hematológica

Los trastornos hematológicos son una comorbilidad frecuente en los pacientes con EPOC, ya que entre un 15% y un 45% de ellos presentan valores basales alterados (59,60). Entre estas las complicaciones hematológicas más frecuentes se encuentran la anemia y la policitemia derivadas de desequilibrios entre la respuesta inflamatoria sostenida y la hipoxemia característica de la EPOC. Según Sarkart et al. (61), la eritropoyesis alterada se debe a cambios en la síntesis de EPO, lo que implica que las respuestas hematológicas a la hipoxia en pacientes con EPOC no se

comportarán de la misma manera que en sujetos control. Nuestros datos muestran un nivel plasmático más bajo significativo y constante de EPO en el grupo COPD en comparación con el CTRL en todos los tiempos de medición. Estos hallazgos están alineados con los de Weiss et al. (62), quienes encontraron que la EPOC se asociaba con anemia por enfermedad crónica derivada de una reducción multifactorial en la producción endógena de eritropoyetina.

Las correlaciones entre los niveles de HIF-1 α y los parámetros de eritrocitos mostraron resultados contrastantes al comparar CTRL y COPD. Mientras que el grupo CTRL presentó correlaciones positivas significativas entre HIF-1 α y MCV, MCH y Ret, los pacientes del grupo COPD mostraron una correlación negativa significativa entre los mismos parámetros. Estos hallazgos podrían estar asociados con el hecho de que, a pesar de la presencia de niveles más altos de HIF-1 α en el grupo COPD, los trastornos ventilatorios, los procesos inflamatorios crónicos y la hipoxia altitudinal en este grupo conducen a algún grado de eritrocitosis como respuesta compensatoria (63).

Se sabe que los niveles de EPO aumentan después del ejercicio físico rutinario (64), incluso en pacientes con patologías hematológicas como la anemia (65). Sin embargo, encontramos que a pesar de la exposición al mismo programa de ejercicios y al mismo nivel de presión barométrica, los sujetos CTRL presentaron valores significativamente más altos de EPO en comparación con los pacientes con EPOC (Figura 10c). Aunque el ejercicio físico incrementó los niveles plasmáticos de EPO, tanto en reposo como en la respuesta post-aguda en la EPOC, estos cambios fueron significativamente menores en comparación con los del grupo CTRL en todos los tiempos de medición. No obstante, encontramos que en los pacientes del grupo COPD hubo una respuesta heterogénea en los parámetros hematológicos: hubo una correlación negativa entre el recuento de RBC y MCV, MCH, pero una correlación positiva entre el recuento de RBC y Ret. Creemos que esto puede estar relacionado con cambios atípicos en la proliferación y diferenciación de precursores eritroides en la médula ósea ante el aumento sostenido de la respuesta inflamatoria y el aumento de ROS, afectando la actividad conjunta entre factores transcripcionales para la producción de EPO (HIF-1 α) y células progenitoras eritroides. Es necesario desarrollar investigaciones moleculares sobre la respuesta hematológica en la EPOC, ya que estos pacientes tienen un metabolismo del hierro alterado, disponibilidad reducida de O₂ y posiblemente cambios hormonales asociados con la edad (63).

4. HIF-1 α y respuesta cardiopulmonar al ejercicio

Los procesos de remodelación bronquial y cambios en la arquitectura alveolar en la EPOC generan Hipertensión Pulmonar (HP) por compresión mecánica de los alvéolos con hiperinsuflación dinámica, asociada a aumento del volumen pulmonar residual y vasoconstricción

pulmonar en respuesta a la hipoxemia (57). Estas alteraciones conducen a una alteración del gasto cardíaco por hipertrofia del ventrículo derecho, que se agrava en condiciones de disminución de la PaO₂ ambiental por el aumento de la presión arterial pulmonar inducido por la vasoconstricción hipóxica pulmonar (66). Típicamente, los pacientes con EPOC, independientemente de la gravedad de la enfermedad, desarrollan alteraciones cardíacas, como *Cor Pulmonale*, asociado a HP y con disminución del retorno venoso por debilidad vascular periférica, estos cambios fisiológicos afectan la función miocárdica exacerbando la disnea de leve esfuerzo (67).

Nuestros resultados muestran que los cambios presentados en los niveles de HIF α , VEGF y EPO se correlacionan con una mejora en la respuesta cardíaca al esfuerzo físico. Esto se refleja no solo en la reducción beneficiosa de la HR en reposo, sino también en los parámetros funcionales después del esfuerzo físico máximo y durante la recuperación, posiblemente debido a un mejor control del equilibrio del sistema nervioso autónomo (68) y una mejora en el estado cardíaco. respuesta autonómica en la EPOC (69,70). La evaluación de los pacientes con EPOC tras la intervención mostró un aumento de la HR final como indicativo de un mayor esfuerzo físico y una pendiente de recuperación más rápida, reflejada en una disminución de la HR en los tres tiempos muestreados durante la fase de recuperación. Estos cambios positivos en la respuesta cardiovascular podrían estar relacionados con una mejora del metabolismo oxidativo por disminución de HIF-1 α , y aumento de VEGF y EPO, lo que equivale a una mayor eficiencia en el aporte de O₂ al miocardio asociado al aumento en [Hb], Ret%, MCV y MCH, y mayor respuesta muscular ventilatoria relacionada con aumento de VEGF.

Conclusiones

Los niveles de HIF-1 α en pacientes con EPOC que viven en altitudes elevadas fueron significativamente más altos que los informados en la literatura para pacientes con EPOC al nivel del mar o a baja altitud. El ejercicio disminuyó significativamente HIF-1 α en los grupos COPD y CTRL. El nivel de VEGF aumentó a pesar de la disminución de HIF-1, probablemente como respuesta a un menor estrés oxidativo y una mayor eficiencia de los músculos respiratorios. El programa de ejercicio en pacientes con EPOC que residen en grandes altitudes indujo un aumento en los niveles de MCV, MCH, Ret % y EPO. Las mejoras en las respuestas ventilatorias, hematológicas y metabólicas contribuyeron a aumentar al máximo la condición física de las personas con EPOC, mejorando su funcionalidad. Estos cambios pueden tener un gran impacto en su calidad de vida, no solo mejorando la capacidad física sino también disminuyendo la progresión de la enfermedad y la aparición de comorbilidades.

Referencias

1. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017;390(10100):1151-210. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9.
2. Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, Singh D, Anzueto A, Martinez FJ, et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(1):24-36. DOI: 10.1164/rccm.202009-3533SO.
3. Guo Y, Xing Z, Shan G, Janssens JP, Sun T, Chai D, et al. Prevalence and Risk Factors for COPD at High Altitude: A Large Cross-Sectional Survey of Subjects Living Between 2,100–4,700 m Above Sea Level. *Front Med*. 2020;7:581763. DOI: 10.3389/fmed.2020.581763.
4. Raguso CA, Guinot SL, Janssens JP, Kayser B, Pichard C. Chronic hypoxia: common traits between chronic obstructive pulmonary disease and altitude. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004;7(4):411-7. DOI: 10.1097/01.mco.0000134372.78438.09.
5. Furian M, Flueck D, Latshang TD, Scheiwiller PM, Segitz SD, Mueller-Mottet S, et al. Exercise performance and symptoms in lowlanders with COPD ascending to moderate altitude: randomized trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3529-38. DOI: 10.2147/COPD.S173039.
6. Furian M, Hartmann SE, Latshang TD, Flueck D, Murer C, Scheiwiller PM, et al. Exercise Performance of Lowlanders with COPD at 2,590 m: Data from a Randomized Trial. *Respiration*. 2018;95(6):422-32. DOI: 10.1159/000486450.
7. Georges T, Le Blanc C, Ferreol S, Menu P, Dauty M, Fouasson-Chailloux A. Effects of Altitude on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Risks and Care. *Life*. 2021;11(8):798. DOI: 10.3390/life11080798.
8. Semenza GL. Hypoxia-Inducible Factors in Physiology and Medicine. *Cell*. 2012;148(3):399-408. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.021.
9. Semenza GL. Hypoxia-Inducible Factors in Physiology and Medicine. *Cell*. 2012;148(3):399-408. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.021.
10. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional

activation. *Mol Cell Biol.* 1992;12(12):5447-54. DOI: 10.1128/mcb.12.12.5447.

11. Villamil-Parra W, Cristancho-Mejía É, Torrella JR, Mancera-Soto EM. Factor 1 inducible por hipoxia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica: respuestas epigenéticas al ejercicio físico. Revisión sistemática. *Fisioterapia.* 2021;S0211563821001334. DOI: 10.1016/j.ft.2021.10.002.

12. Semenza GL, Agani F, Feldser D, Lyer N, Kotch L, Laughner E, et al. Hypoxia, HIF-1, and the Pathophysiology of Common Human Diseases. In: Oxygen Sensing, Lahiri S, Prabhakar NR, Forster RE, editors. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2002. DOI:10.1007/0-306-46825-5_12

13. Semenza GL. HIF-1 and human disease: one highly involved factor. *Genes Dev.* 15 de agosto de 2000;14(16):1983-91. DOI: 10.1101/gad.14.16.1983.

14. Mizuno S, Bogaard HJ, Gomez-Arroyo J, Alhussaini A, Kraskauskas D, Cool CD, et al. MicroRNA-199a-5p is associated with hypoxia-inducible factor-1 α expression in lungs from patients with COPD. *Chest.* 2012;142(3):663-72. DOI: 10.1378/chest.11-2746.

15. Lee JW, Ko J, Ju C, Eltzschig HK. Hypoxia signaling in human diseases and therapeutic targets. *Exp Mol Med.* 2019;51(6):1-13. DOI: 10.1038/s12276-019-0235-1.

16. Fu X, Zhang F. Role of the HIF-1 signaling pathway in chronic obstructive pulmonary disease. *Experimental and Therapeutic Medicin.* 2018. DOI:10.3892/etm.2018.6785

17. Li J, Zhao P, Tian Y, Li K, Zhang L, Guan Q, et al. The Anti-Inflammatory Effect of a Combination of Five Compounds From Five Chinese Herbal Medicines Used in the Treatment of COPD. *Front Pharmacol.* 2021;12:709702. DOI: 10.3389/fphar.2021.709702.

18. Kelchtermans J, Chang X, March ME, Mentch F, Sleiman PMA, Hakonarson H. HIF-1 α Pulmonary Phenotype Wide Association Study Unveils a Link to Inflammatory Airway Conditions. *Front Genet.* 2021;12:756645. DOI: 10.3389/fgene.2021.756645.

19. Karnati S, Seimetz M, Kleefeldt F, Sonawane A, Madhusudhan T, Bachhuka A, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Cardiovascular System: Vascular Repair and Regeneration as a Therapeutic Target. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:649512. DOI: 10.3389/fcvm.2021.649512.

20. Chen LJ, Xu W, Li YP, Ma LT, Zhang HF, Huang XB, et al. Lycium barbarum Polysaccharide Inhibited Hypoxia-Inducible Factor 1 in COPD Patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:1997-2004. DOI: 10.2147/COPD.S254172.

21. Lee SW, Hwang HH, Hsu PWC, Chuang TY, Liu CW, Wu LSH. Whole-genome methylation profiling from PBMCs in acute-exacerbation COPD patients with good and poor responses to corticosteroid treatment. *Genomics*. 2018. DOI: 10.1016/j.ygeno.2018.09.010.
22. Mounier R, Pedersen BK, Plomgaard P. Muscle-specific expression of hypoxia-inducible factor in human skeletal muscle. *Exp Physiol*. 2010;95(8):899-907. DOI: 10.1113/expphysiol.2010.052928.
23. Gustafsson T, Puntschart A, Kaijser L, Jansson E, Sundberg CJ. Exercise-induced expression of angiogenesis-related transcription and growth factors in human skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1999;276(2):H679-685. DOI: 10.1152/ajpheart.1999.276.2.H679.
24. Lundby C, Gassmann M, Pilegaard H. Regular endurance training reduces the exercise induced HIF-1 α and HIF-2 α mRNA expression in human skeletal muscle in normoxic conditions. *Eur J Appl Physiol*. 2006;96(4):363-9. DOI: 10.1007/s00421-005-0085-5.
25. Watier T, Mj Sanchez A. Micro-RNAs, Exercise and Cellular Plasticity in Humans: The Impact of Dietary Factors and Hypoxia. *Microna*. 2017;6(2):110-24. DOI: 10.2174/2211536606666170519133144.
26. Drevytska T, Gavenauskas B, Drozdovska S, Nosar V, Dosenko V, Mankovska I. HIF-3 α mRNA expression changes in different tissues and their role in adaptation to intermittent hypoxia and physical exercise. *Pathophysiology*. 2012;19(3):205-14. DOI: 10.1016/j.pathophys.2012.06.002.
27. Trompetero González AC, Cristancho Mejía E, Benavides Pinzón WF, Mancera Soto EM, Ramos Caballero DM. Efectos de la exposición a la altura sobre los indicadores de la eritropoyesis y el metabolismo del hierro. *Rev Fac Med*. 10 de diciembre de 2015;63(4):717-25.
28. Rezvani A, Masoompour SM, Azarpira N, Monjazez R, Akbarzadeh M, Salimi M, et al. Serum levels of erythropoietin in patients with chronic obstructive pulmonary disease and anemia. *Sci Rep*. 2023;13(1):6990. DOI: 10.1038/s41598-023-34290-w.
29. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Inc. The Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD (GOLD). GOLD; 2023. Disponible en: file:///Users/apple/Downloads/GOLD-2023-ver-1.2-7Jan2023_WMV.pdf
30. Gosker HR, Hesselink MKC, Duimel H, Ward KA, Schols AMWJ. Reduced mitochondrial density in the vastus lateralis muscle of patients with COPD. *Eur Resp J*. 2007;30(1):73-9. DOI: 10.1183/09031936.00146906.

31. Saey D, Lemire BB, Gagnon P, Bombardier É, Tupling AR, Debigaré R, et al. Quadriceps metabolism during constant workrate cycling exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol*. 2011;110(1):116-24. DOI: 10.1152/japflfisiol.00153.2010.
32. Jobin J, Maltais F, Doyon JF, LeBlanc P, Simard PM, Simard AA, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Capillarity and Fiber-Type Characteristics of Skeletal Muscle: *J Cardio Reha*. 1998;18(6):432-7. DOI: 10.1097/00008483-199811000-00005.
33. Jatta K, Eliason G, Portela-Gomes GM, Grimelius L, Caro O, Nilholm L, et al. Overexpression of von Hippel-Lindau protein in skeletal muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Pathol*. 2009;62(1):70-6. DOI: 10.1136/jcp.2008.057190.
34. Marillier M, Bernard AC, Vergès S, Neder JA. Locomotor Muscles in COPD: The Rationale for Rehabilitative Exercise Training. *Front Physiol*. 2020;10:1590. DOI: 10.3389/fphys.2019.01590.
35. De Brandt J, Spruit MA, Hansen D, Franssen FM, Derave W, Sillen MJ, et al. Changes in lower limb muscle function and muscle mass following exercise-based interventions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A review of the English-language literature. *Chron Respir Dis*. 2018;15(2):182-219. DOI:10.1177/1479972317709642.
36. Azad P, Stobdan T, Zhou D, Hartley I, Akbari A, Bafna V, et al. High-altitude adaptation in humans: from genomics to integrative physiology. *J Mol Med (Berl)*. 2017;95(12):1269-82. DOI: 10.1007/s00109-017-1584-7.
37. Gu D, Andreev K, E. Dupre M, United Nations Population Division, New York, USA, Department of Population Health Sciences & Department of Sociology, Duke University, North Carolina, USA. Major Trends in Population Growth Around the World. *China CDC Weekly*. 2021;3(28):604-13. DOI: 10.46234/ccdcw2021.160.
38. Zakharchuk N, Nevzorova V, Chertok V, Khairzamanova T. Hypoxia-Inducible Factor-1 α State in COPD modeling by the method of chronic smoking. *Mol pathol fun gen*. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA2390
39. Xu Y rui, Wang A long, Li Y qing. Hypoxia-inducible factor 1- α is a driving mechanism linking chronic obstructive pulmonary disease to lung cancer. *Front Oncol*. 2022;12:984525. DOI: 10.3389/fonc.2022.984525.
40. Fu X, Zhang F. Role of the HIF-1 signaling pathway in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Ther Med*. 2018;16(6):4553-61. DOI: 10.3892/etm.2018.6785.

41. Zhang H, Gao P, Fukuda R, Kumar G, Krishnamachary B, Zeller KI, et al. HIF-1 Inhibits Mitochondrial Biogenesis and Cellular Respiration in VHL-Deficient Renal Cell Carcinoma by Repression of C-MYC Activity. *Cancer Cell*. 2007;11(5):407-20. DOI:10.1016/j.ccr.2007.04.001.
42. Formenti F, Constantin-Teodosiu D, Emmanuel Y, Cheeseman J, Dorrington KL, Edwards LM, et al. Regulation of human metabolism by hypoxia-inducible factor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(28):12722-7. DOI: 10.1073/pnas.1002339107.
43. Asensio-Cruz MI, Calero-Acuña C, Arellano-Orden E, Sánchez-López V, Caballero-Eraso C, Cejudo P, et al. Differences in Overexpression of Hypoxia-induced Transcription Factors and Associated Biomarkers in Three Different Types of Chronic Hypoxia. *Arcos Bronconeumol*. 2021;57(8):555-6. 10.1016/j.arbr.2020.11.019.
44. Kamura T, Sato S, Iwai K, Czyzyk-Krzeska M, Conaway RC, Conaway JW. Activation of HIF1alpha ubiquitination by a reconstituted von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor complex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(19):10430-5. DOI: 10.1073/pnas.190332597.
45. Mahon PC, Hirota K, Semenza GL. FIH-1: a novel protein that interacts with HIF-1 α and VHL to mediate repression of HIF-1 transcriptional activity. *Genes Dev*. 2001;15(20):2675-86. DOI: 10.1101/gad.924501.
46. Lindholm ME, Rundqvist H. Skeletal muscle hypoxia-inducible factor-1 and exercise: Skeletal muscle hypoxia-inducible factor-1 and exercise. *Exp Physiol*. 2016;101(1):28-32. DOI: 10.1113/EP085318.
47. To M, Yamamura S, Akashi K, Charron CE, Haruki K, Barnes PJ, et al. Defect of adaptation to hypoxia in patients with COPD due to reduction of histone deacetylase 7. *Chest*. 2012;141(5):1233-42. DOI: 10.1378/cofre.11-1536.
48. Lindholm ME, Fischer H, Poellinger L, Johnson RS, Gustafsson T, Sundberg CJ, et al. Negative regulation of HIF in skeletal muscle of elite endurance athletes: a tentative mechanism promoting oxidative metabolism. *Am J of Physio-Reg, Inte and Com Phys*. 2014;307(3):R248-55. DOI: 10.1152/ajpregu.00036.2013.
49. Van Der Vlist J, Janssen TWJ. The Potential Anti-Inflammatory Effect of Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 2010;79(2):160-74. DOI: 10.1159/000233264.
50. Garrod R, Ansley P, Canavan J, Jewell A. Exercise and the inflammatory

response in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)—Does training confer anti-inflammatory properties in COPD? *Medical Hypotheses*. 2007;68(2):291-8. DOI: 10.1016/j.mehy.2006.07.028.

51. McGettrick AF, O'Neill LAJ. The Role of HIF in Immunity and Inflammation. *Cell Metabolism*. octubre de 2020;32(4):524-36. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.08.002.

52. Kanazawa H, Asai K, Hirata K, Yoshikawa J. Possible effects of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 2003;114(5):354-8. DOI: 10.1016/s0002-9343(02)01562-0.

53. Chen Y rong, Dai A guo, Hu R cheng, Kong C chu. [The expression of hypoxia-inducible factor-1alpha and its hydroxylases in pulmonary arteries of patient with chronic obstructive pulmonary disease]. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2012;28(3):234-8. PMID: 22860423.

54. Poto R, Loffredo S, Palestra F, Marone G, Patella V, Varricchi G. Angiogenesis, Lymphangiogenesis, and Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Few Certainties and Many Outstanding Questions. *Cells*. 2022;11(10):1720. DOI: 10.3390/cells11101720.

55. Suhr F, Knuth S, Achtzehn S, Mester J, de Marees M. Acute Exhaustive Exercise under Normoxic and Normobaric Hypoxic Conditions Differentially Regulates Angiogenic Biomarkers in Humans. *Med Kaunas*. 2021;57(7):727. DOI: 10.3390/medicina57070727.

56. Kraus RM, Stallings HW, Yeager RC, Gavin TP. Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men. *J Appl Physiol* (1985). 2004;96(4):1445-50. DOI: 10.1152/japplfisiol.01031.2003.

57. Saey, Gagnon P, Guenette J, Langer D, Laviolette L, Mainguy V, et al. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2014;187. DOI:10.2147/COPD.S38934.

58. Barjaste A, Mirzaei B, Rahmani-nia F, Haghniyaz R, Brocherie F. Concomitant aerobic- and hypertrophy-related skeletal muscle cell signaling following blood flow-restricted walking. *Scie & Sports*. 2021;36(2):e51-8. DOI: 10.1016/j.scispo.2020.03.006.

59. Boutou AK, Karrar S, Hopkinson NS, Polkey MI. Anemia and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Dichotomous rather than a Continuous Predictor. *Respiration*. 2013;85(2):126-31. DOI: 10.1159/000338792.

60. Petborom P, Limsirisawat W, Tulatamakit S, Kulpraneet M, Rungruanghiranya S, Preedapornpakorn K. A study of hematologic disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Monitoring airway disease. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.1292
61. Sarkar M, Rajta P, Khatana J. Anemia in Chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, pathogenesis, and potential impact. *Lung India*. 2015;32(2):142. DOI: 10.4103/0970-2113.152626.
62. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011-23. DOI: 10.1056/NEJMra041809.
63. Zhang J, DeMeo DL, Silverman EK, Make BJ, Wade RC, Wells JM, et al. Secondary polycythemia in chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):235. DOI: 10.1186/s12890-021-01585-5.
64. Dziembowska I, Wójcik M, Bukowski J, Żekanowska E. Physical Training Increases Erythroferrone Levels in Men. *Biology*. 2021;10(11):1215. DOI: 10.3390/biology10111215.
65. Hu M, Lin W. Effects of Exercise Training on Red Blood Cell Production: Implications for Anemia. *Acta Haematol*. 2012;127(3):156-64. DOI: 10.1159/000335620.
66. Kolb TM, Hassoun PM. Right Ventricular Dysfunction in Chronic Lung Disease. *Cardiology Clinics*. 2012;30(2):243-56. DOI: 10.1016/j.ccl.2012.03.005.
67. Yogeswaran A, Kuhnert S, Gall H, Faber M, Krauss E, Rako ZA, et al. Relevance of Cor Pulmonale in COPD With and Without Pulmonary Hypertension: A Retrospective Cohort Study. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:826369. DOI: 10.3389/fcvm.2022.826369.
68. Camillo CA, Pitta F, Possani HV, Barbosa MVRA, Marques DSO, Cavalheri V, et al. Heart Rate Variability and Disease Characteristics in Patients with COPD. *Lung*. 2008;186(6):393-401. DOI: 10.1007/s00408-008-9105-7.
69. Chen WL, Chen GY, Kuo CD. Hypoxemia and autonomic nervous dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*. 2006;100(9):1547-53. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.01.006.
70. Alqahtani JS, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Al Ghamdi SS, Aldraiwiesh IA, Alsulayyim AS, et al. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in COPD. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1070327. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1070327.

5.3 Sección 3. Cambios en la aptitud física funcional y la calidad de vida en personas con EPOC a gran altitud

Introducción

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es considerada una enfermedad crónica que provoca hipoxemia, hipercapnia e hipoxia tisular (1-3). Se sabe que la población con EPOC tiene de 2 a 5 veces mayor riesgo de presentar cardiopatías, desnutrición, trastornos metabólicos y bajos niveles de actividad física (4). El sedentarismo en personas con EPOC conlleva un riesgo 5 veces mayor de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arritmias e incluso depresión y deterioro cognitivo (5-7).

Las personas con EPOC suelen presentar disnea de esfuerzo leve, alteración de la función de los músculos periféricos (8,9), y por tanto un sedentarismo que disminuye su estado clínico y su rendimiento físico. Entre los aspectos fisiológicos generados por la disfunción muscular y la baja tolerancia a la fatiga se encuentran: menor densidad mitocondrial (10), disminución de la actividad enzimática oxidativa (11) y cambios en la distribución de las fibras musculares (12,13). Esos cambios conducen al detrimento de la independencia funcional y al detrimento de la calidad de vida asociada a la salud (14,15). Además, la hipoxemia, la hipoperfusión y la respuesta inflamatoria crónica presente en la EPOC se asocian con un aumento del estrés oxidativo que afecta la capacidad muscular y la resistencia a las actividades físicas de baja intensidad (16), aspectos que se relacionan con la exposición crónica a la hipoxia por trastornos en la difusión y perfusión de O₂.

Alrededor de 400 millones de personas en el mundo son residentes a gran altura, lo que equivale al 5,1% de la población mundial (17,18), y se estima que la cifra de personas con diagnóstico conocido de EPOC que residen a gran altura es del 10% de los casos conocidos de EPOC a nivel mundial (19). Además, se reconoce que la mayor prevalencia de casos a más de 2.100 m sobre el nivel del mar se encuentra en los ancianos mayores de 60 años (20). Los pacientes que viven a gran altura (>2500 m) tienen un estímulo hipóxico adicional que presumiblemente desafiaría su independencia funcional al aumentar los síntomas de la enfermedad. Esta investigación buscó establecer el efecto de un programa de ejercicio físico de 8 semanas sobre la condición física funcional y la calidad de vida en personas con EPOC.

Resultados

1. Comparaciones antes y después de 8-WVP en grupo COPD

Las Figuras 12 y 14 muestran los parámetros de aptitud física funcional y medidas de calidad de vida asociada a la salud, tanto antes y después del protocolo de intervención. Se encontraron un aumento significativo en la fuerza de resistencia de los miembros superiores e inferiores después de la prueba de Arm crul test y el 30secSTS, en la fuerza isométrica máxima medida por la prueba de fuerza prensil y una disminución significativa en el Back Scratch Test y el Chair Sit and Reach Test, lo que indica una mejora en la flexibilidad del tronco y las extremidades.

En las variables relacionadas con la calidad de vida asociada a la salud, se encontró que el 8-WVP disminuyó significativamente ($P < 0,001$) la disnea de esfuerzo leve, cuantificada a partir de las actividades físicas de la vida diaria empleando el mMRC (Pre $3,6 \pm 0,6$ vs Post $0,8 \pm 0,4$, no mostrado en las figuras). Asimismo, mejoró la calidad de vida relacionada con los síntomas respiratorios relacionados con la EPOC (Pre $14,83 \pm 8,6$ vs Post $5,66 \pm 5,5$, $P < 0,01$) y por tanto, una menor exacerbación de los síntomas respiratorios en los esfuerzos físicos diarios y una mayor independencia.

Finalmente, el 8-WVP provocó cambios significativos en los signos vitales en reposo en personas con EPOC. Después de la ejecución del programa, la SpO_2 aumentó significativamente en un 7,6% (Antes: $85,0 SpO_2\% \pm 1$. Después: $92,0 SpO_2\% \pm 1$ $P < 0,001$), la FC disminuyó en $7 \pm 5,7$ Lpm. ($P < 0,05$) y la PA Sistólica disminuyó $4,1 \pm 2,7$ mmHg ($P < 0,001$).

1. Comparaciones antes y después de 8-WVP en el grupo CTRL

El 8-WVP obtuvo resultados similares en el CTRL, aumentando significativamente el rendimiento de todas las pruebas físicas a excepción del Arm curl test, en el que no se encontraron cambios significativos ($P=0,165$) en el número de repeticiones antes y después del programa (Figura 13). La evaluación de la disnea no mostró cambios significativos antes ($1,0 \pm 1,0$) y después ($0 \pm 0,5$) del 8-WVP, lo que se relaciona con el hecho de que esta población no presentaba enfermedad respiratoria. La calidad de vida no se midió con CAT ya que su aplicabilidad es exclusiva de los pacientes con EPOC. En cuanto a los signos vitales en reposo, se encontró que la presión arterial diastólica disminuyó significativamente después del programa 8-WVP ($P < 0,05$).

2. Comparaciones entre COPD y CTRL

Al comparar los resultados de condición física entre participantes con EPOC y sin enfermedad respiratoria, se encontró que luego de la ejecución del 8-WVP no hubo diferencia significativa en

ningún parámetro evaluado, a excepción de la fuerza máxima del brazo (evaluada por medio del Hand grip test) que fue sorprendentemente mayor ($P < 0.01$) en pacientes con EPOC (Figura 14c).

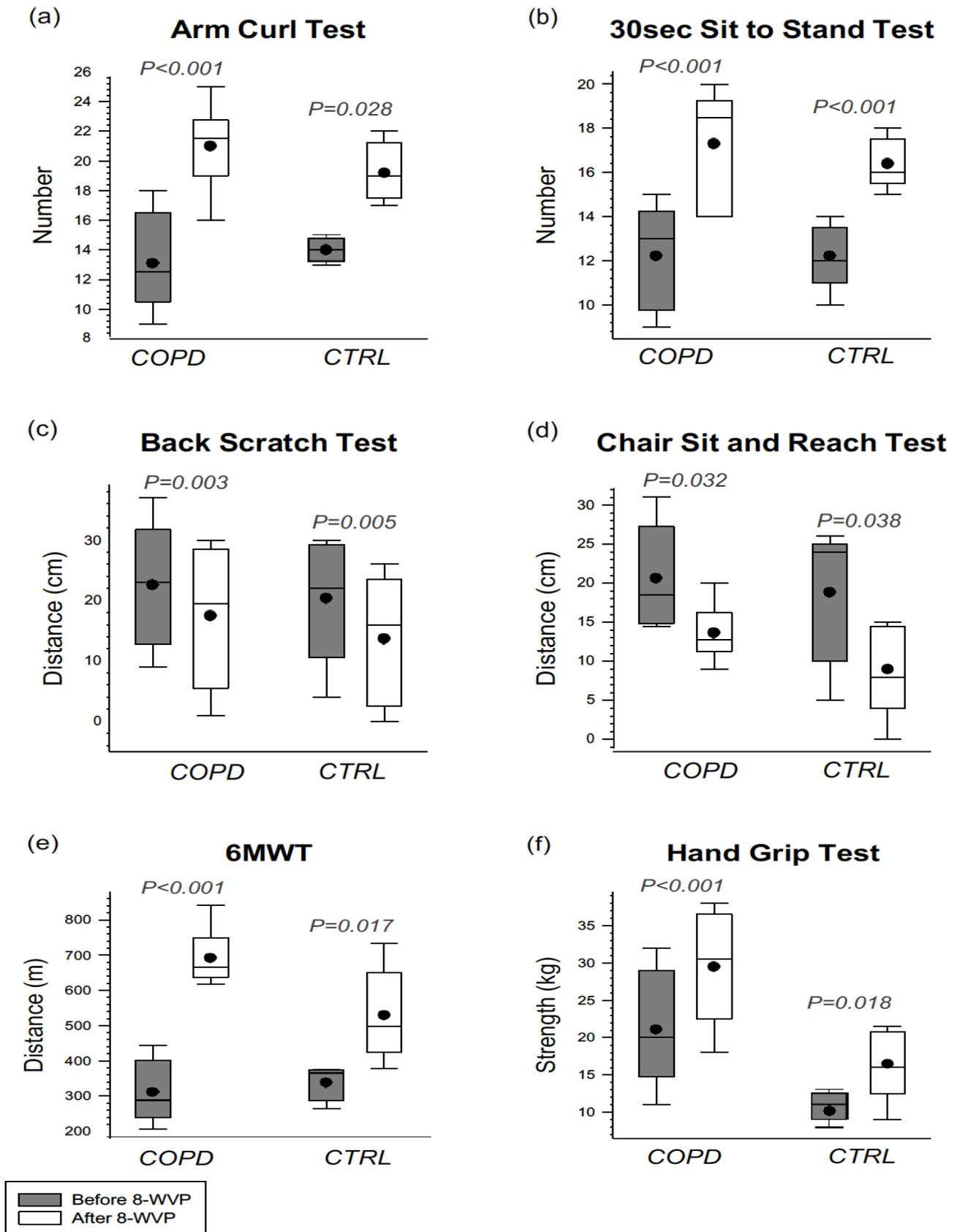


Figura 13. Condición física funcional antes y después de 8-WVP. Los datos se presentan como media \pm SD. 6MWT: prueba de caminata de seis minutos, COPD: grupo de EPOC, CTRL: grupo sin EPOC, 30secSTS: prueba de 30 segundos de estar sentado y de pie, 8-WVP: programa de intervención. (a) Arm curl test; (b) 30SecSTS; (c) Back Scratch Test; (d) Chair Sit and Reach Test; (e) 6MWT; (d) Prueba de fuerza prensil.

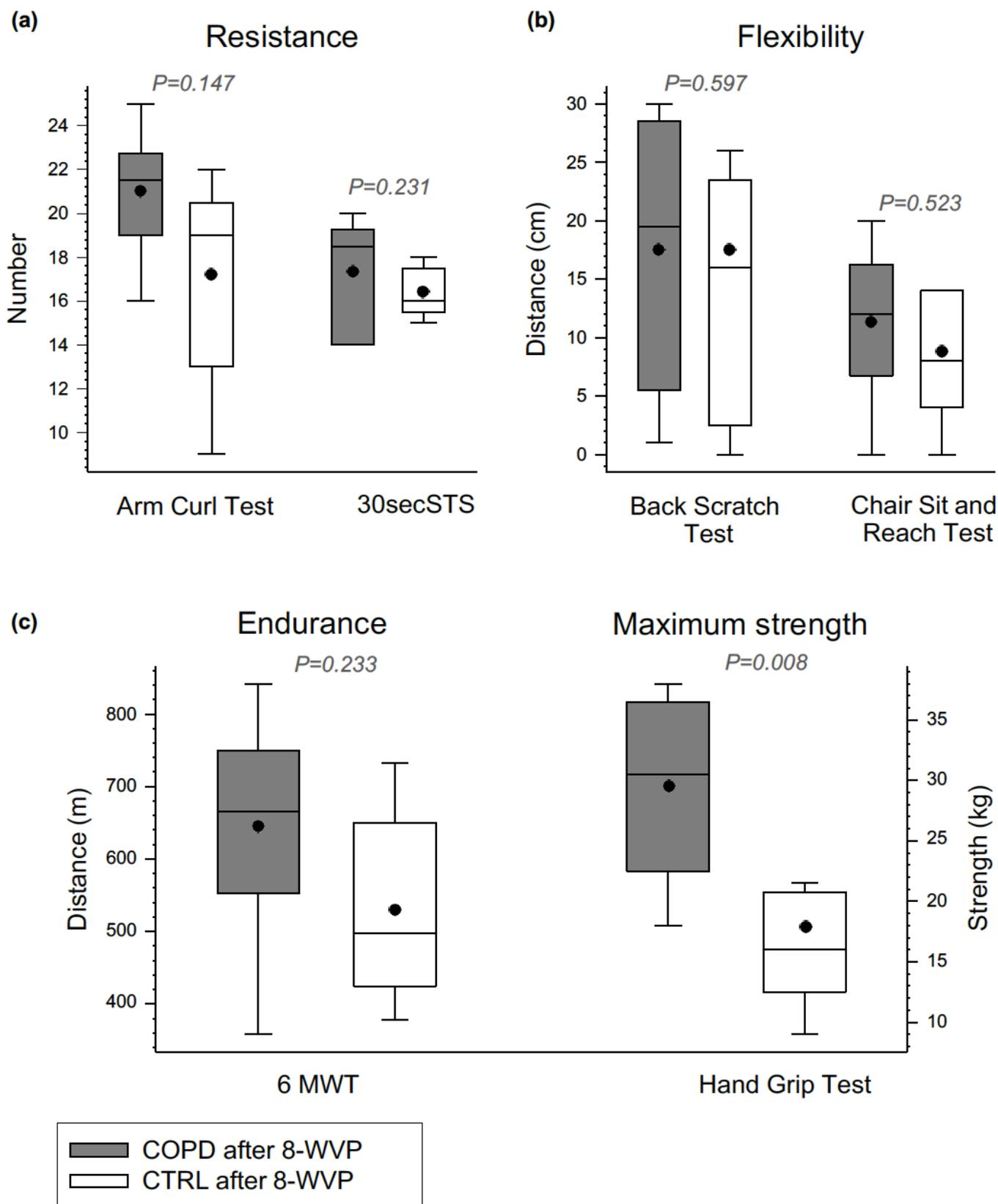


Figura 14. Comparación de COPR y G-CTRL después de 8-WVP. (a) Pruebas de resistencia muscular; (b) Pruebas de flexibilidad Back Scratch Test y Chair Sit and Reach Test; (c) Resultados de la prueba de resistencia 6MWT y prueba de fuerza mediada por dinamometría. Los datos de los sujetos con COPD se muestran en recuadros grises y los de CTRL en recuadros blancos. En los gráficos se muestran los valores de p resultantes de la ejecución de pruebas t de Student pareadas que comparan antes y después de COPD y CTRL.

Discusión

Nuestros resultados muestran que el nivel de actividad física en los pacientes residentes en zonas de gran altitud era bajo, independientemente del diagnóstico de EPOC. Sin embargo, encontramos que el número de pasos medidos en 5 días fue significativamente menor en personas con EPOC que en aquellas sin la enfermedad ($P < 0,05$), lo que indica que la EPOC presenta mayores limitaciones en la capacidad de movimiento. Comparando nuestros datos sobre el nivel de actividad física mediante el número de pasos por día con otros estudios en pacientes con EPOC (35–38), registramos conteos considerablemente más bajos con reducciones que van del 40% al 75%. Creemos que esto se debe a que nuestros pacientes, además de tener hipoxemia asociada al daño pulmonar estructural y funcional causado por la EPOC, están expuestos a la hipoxia altitudinal, lo que limita su nivel de actividad física en comparación con personas con la misma enfermedad que residen en niveles de moderada o baja altitud.

El nivel de SpO_2 se considera una medida de evaluación de la función pulmonar y la estabilidad cardiorrespiratoria en personas con enfermedad respiratoria (39). En nuestro estudio encontramos que el porcentaje de SpO_2 en reposo en personas con EPOC que residen a gran altitud es notablemente inferior ($85 \pm 1,2$) al reportado en publicaciones previas, en las que los valores de reposo eran superiores al 90% (40–42). Esta diferencia alteraría irreversiblemente la difusión pulmonar de O_2 en pacientes con EPOC que viven a gran altitud a la disminución de la presión barométrica que conduce a una reducción de la PO_2 ambiental y alveolar (43).

A pesar de esta limitación, nuestro estudio demuestra que la aplicación de la 8-WVP resultó en un aumento significativo ($P < 0,001$) del 8,2% en la SpO_2 en reposo. Este aumento puede estar asociado con los efectos del programa sobre el rendimiento de los músculos periféricos y con una mejor eficiencia cardiovascular: 9,3% de disminución significativa ($P < 0,05$) de la FC en reposo y 6,5% de disminución de la PA diastólica. Estos cambios conducirán a mejoras en el gasto cardíaco y al aumento del transporte de O_2 y la oxigenación de los tejidos (44).

De acuerdo a lo mencionado por Marillier et al. (9), los pacientes con EPOC tienen una baja eficiencia metabólica para la producción de energía resultando en fatiga muscular al realizar actividades no extenuantes. Sin embargo, encontramos que el 8-WVP aumentó significativamente ($P < 0,001$) el rendimiento físico funcional en pacientes con EPOC en todos los parámetros medidos (fuerza, resistencia y flexibilidad) a pesar de estar en un ambiente hipóxico hipobárico. Nuestra hipótesis es que el aumento de la condición física generado por la intervención en nuestros pacientes con EPOC puede ser el resultado de una combinación de los siguientes eventos: (1) un aumento en

la síntesis de proteínas relacionadas con la eritropoyesis y la angiogénesis, contrarrestando el déficit en el aporte de O₂ a nivel muscular (12), (2) un aumento de la eficiencia metabólica y de la capacidad oxidativa celular, neutralizando la degradación mitocondrial (9), (3) una optimización del rendimiento muscular tras mejorar la capilarización y aumentar la proporción de fibras musculares oxidativas, lo que contrarrestaría el perfil glucolítico de las fibras musculares descrito en pacientes con EPOC (45).

Múltiples estudios han mencionado que la inflamación crónica presente en la EPOC conduce a una menor regeneración muscular (46), menor capacidad antioxidante (47), mayor síntesis de proteínas catabólicas musculares (48) y menor biogénesis mitocondrial (49), aspectos que aumentan la disnea a la leve esfuerzo y disminuye la independencia funcional.

Creemos que nuestra intervención podría haber contrarrestado algunas de las consecuencias mencionadas ya que en nuestros pacientes con EPOC se redujo el deterioro funcional por disnea en un 100% y el impacto de la enfermedad en la calidad de vida en un 62,1% ($p < 0,05$). Además, al comparar los efectos de la intervención entre ambos grupos de estudio (COPD vs G-CTRL), no encontramos diferencias significativas en la mayoría de las pruebas físicas. Esto es interesante, ya que indica que los pacientes de edad avanzada que viven en la altura con diagnóstico de EPOC (GOLD 1 y 2) podrían realizar de forma segura un programa de intervención de ejercicios, como 8-WVP, para aumentar su condición física a valores comparables a las personas en el mismo rango de edad y sin EPOC.

Aparte de los beneficios del entrenamiento, hay varios aspectos en nuestro 8-WVP que podrían haber potenciado los efectos fisiológicos del programa. En primer lugar, las sesiones de educación sanitaria impartidas a nuestros participantes, en las que se especificaban los beneficios de la práctica de ejercicio físico, sensibilizaron a los pacientes sobre la estrategia de éxito para mejorar su calidad de vida. Reconocemos la necesidad de educar a las personas con EPOC sobre aspectos de la salud respiratoria asociados al esfuerzo físico, por lo que es relevante que todo programa de rehabilitación pulmonar vincule programas de educación relacionados con la correcta práctica de actividad física. En segundo lugar, el hecho de que el programa se realizara en el domicilio (con asistencia profesional domiciliaria) redujo la probabilidad de deserción, problema recurrente en los programas de rehabilitación pulmonar (45), y mejoró la adherencia de los pacientes con EPOC.

Consideramos que los resultados obtenidos podrían tomarse como un punto de partida para reconocer los efectos del ejercicio en personas con EPOC residentes en altura. Hasta donde sabemos,

no se ha llevado a cabo ninguna investigación que vincule la EPOC, la altura y el ejercicio físico en el mismo estudio.

Conclusiones

Este estudio encontró que el 8-WVP puede aumentar las condiciones físicas de las personas con EPOC a valores comparables a los de los ancianos sin enfermedad respiratoria, mejorando no solo el rendimiento físico, sino también la calidad de vida al reducir la disnea y el impacto de los síntomas respiratorios. Detrás de estas mejoras se encuentra el aumento de los valores de SpO₂ en reposo a niveles normales en personas con EPOC que viven en altitudes elevadas.

Referencias

1. Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, Putcha N. Chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*. 2022;399(10342):2227-42. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00470-6.
2. Nicolás Pérez, Raúl Murillo¹, Carlos Pinzón¹, Gustavo Hernández. Smoking Attributable Costs of Lung Cancer, COPD, and AMI in Colombia (A PAHO Multicentric Project). *Rev Colomb Cancerol*. 2007;11(4):241-9.
3. Kaur M, Chandel J, Malik J, Naura AS. Particulate matter in COPD pathogenesis: an overview. *Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc Al*. 2022;71(7-8):797-815. DOI: 10.1007/s00011-022-01594-y.
4. Comorbilidades en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:11-5. DOI: 10.36416/1806-3756/e20210340.
5. Hanrahan JP, Grogan DR, Baumgartner RA, Wilson A, Cheng H, Zimetbaum PJ, et al. Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): occurrence frequency and the effect of treatment with the inhaled long-acting beta2-agonists arformoterol and salmeterol. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(6):319-28. DOI: 10.1097/MD.0b013e31818fcc02.
6. André S, Conde B, Fragoso E, Boléo-Tomé JP, Areias V, Cardoso J. COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmonology*. mayo de 2019;25(3):168-76. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2018.09.006.
7. Wang J, Li X, Lei S, Zhang D, Zhang S, Zhang H, et al. Risk of dementia or cognitive impairment in COPD patients: A meta-analysis of cohort studies. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:962562. DOI: 10.3389/fnagi.2022.962562.
8. Jaitovich A, Barreiro E. Skeletal Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. What We Know and Can Do for Our Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(2):175-86. DOI: 10.1164/rccm.201710-2140CI.

9. Marillier M, Bernard AC, Vergès S, Neder JA. Locomotor Muscles in COPD: The Rationale for Rehabilitative Exercise Training. *Front Physiol.* 2020;10:1590. DOI: 10.3389/fphys.2019.01590.
10. Gosker HR, Hesselink MKC, Duimel H, Ward KA, Schols AMWJ. Reduced mitochondrial density in the vastus lateralis muscle of patients with COPD. *Eur Respir J.* 2007;30(1):73-9. DOI: 10.1183/09031936.00146906.
11. Saey D, Lemire BB, Gagnon P, Bombardier É, Tupling AR, Debigaré R, et al. Quadriceps metabolism during constant workrate cycling exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol.* 2011;110(1):116-24. DOI: 10.1152/japplfisiol.00153.2010.
12. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update on Limb Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(9):e15-62. DOI: 10.1164/rccm.201402-0373ST.
13. Jatta K, Eliason G, Portela-Gomes GM, Grimelius L, Caro O, Nilholm L, et al. Overexpression of von Hippel-Lindau protein in skeletal muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Pathol.* 2009;62(1):70-6. DOI: 10.1136/jcp.2008.057190.
14. Shavro SA, Ezhilarasu P, Augustine J, Bechtel JJ, Christopher DJ. Correlation of health-related quality of life with other disease severity indices in Indian chronic obstructive pulmonary disease patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:291-6. DOI: 10.1136/jcp.2008.057190.
15. Ahmed MS, Neyaz A, Aslami AN. Health-related quality of life of chronic obstructive pulmonary disease patients: Results from a community based cross-sectional study in Aligarh, Uttar Pradesh, India. *Lung India Off Organ Indian Chest Soc.* 2016;33(2):148-53. DOI: 10.4103/0970-2113.177438.

16. Saunders RM, Biddle M, Amrani Y, Brightling CE. Stressed out - The role of oxidative stress in airway smooth muscle dysfunction in asthma and COPD. *Free Radic Biol Med.* 2022;185:97-119.
17. Azad P, Stobdan T, Zhou D, Hartley I, Akbari A, Bafna V, et al. High-altitude adaptation in humans: from genomics to integrative physiology. *J Mol Med Berl Ger.* 2017;95(12):1269-82. DOI: 10.1007/s00109-017-1584-7.
18. Gu D, Andreev K, E. Dupre M, United Nations Population Division, New York, USA, Department of Population Health Sciences & Department of Sociology, Duke University, North Carolina, USA. Major Trends in Population Growth Around the World. *China CDC Wkly.* 2021;3(28):604-13. DOI: 10.46234/ccdcw2021.160.
19. Guo Y, Xing Z, Shan G, Janssens JP, Sun T, Chai D, et al. Prevalence and Risk Factors for COPD at High Altitude: A Large Cross-Sectional Survey of Subjects Living Between 2,100–4,700 m Above Sea Level. *Front Med.* 2020;7:581763. DOI: 10.3389/fmed.2020.581763.
20. Brakema EA, Tabyshova A, Kasteleyn MJ, Molendijk E, van der Kleij RMJJ, van Boven JFM, et al. High COPD prevalence at high altitude: does household air pollution play a role? *Eur Respir J.* 2019;53(2):1801193. DOI: 10.1183/13993003.01193-2018.
21. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010;340(mar23 1):c332-c332. DOI: 10.1136/bmj.c332.
22. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2023 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [Internet]. 2023. Disponible en: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
23. van den Borst B, Slot IGM, Hellwig VACV, Vosse BAH, Kelders MCJM, Barreiro E, et al. Loss of quadriceps muscle oxidative phenotype and decreased

endurance in patients with mild-to-moderate COPD. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2013;114(9):1319-28. DOI: 10.3390/ijms24076454.

24. Migueles JH, Cadenas-Sanchez C, Ekelund U, Delisle Nyström C, Mora-Gonzalez J, Löf M, et al. Accelerometer Data Collection and Processing Criteria to Assess Physical Activity and Other Outcomes: A Systematic Review and Practical Considerations. *Sports Med Auckl NZ*. 2017;47(9):1821-45. DOI: 10.1007/s40279-017-0716-0.

25. Alexander JL, Phillips WT, Wagner CL. The Effect of Strength Training on Functional Fitness in Older Patients with Chronic Lung Disease Enrolled in Pulmonary Rehabilitation. *Rehabil Nurs*. 2008;33(3):91-7. DOI: 10.1002/j.2048-7940.2008.tb00211.x.

26. Rutkowski S, Rutkowska A, Kiper P, Jastrzebski D, Rachenik H, Turolla A, et al. Virtual Reality Rehabilitation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:117-24. DOI: 10.2147/COPD.S223592.

27. Maddocks M, Nolan CM, Man WDC. Simple functional tests in COPD: stand up and be counted! *Eur Respir J*. 2017;49(3):1700104. DOI: 10.1183/13993003.00104-2017.

28. Langhammer B, Stanghelle JK. The Senior Fitness Test. *J Physiother*. 2015;61(3):163. DOI: 10.1016/j.jphys.2015.04.001.

29. Ramos EMC, de Toledo-Arruda AC, Fosco LC, Bonfim R, Bertolini GN, Guarnier FA, et al. The effects of elastic tubing-based resistance training compared with conventional resistance training in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *Clin Rehabil*. 2014;28(11):1096-106. DOI: 10.1177/0269215514527842.

30. Ertan Yazar E, Niksarlioglu EY, Yigitbas B, Bayraktaroglu M. How to Utilize CAT and mMRC Scores to Assess Symptom Status of Patients with COPD in

Clinical Practice? Medeni Med J. 2022;37(2):173-9. DOI: 10.4274/MMJ.galenos.2022.06787.

31. Diggle P, editor. Analysis of longitudinal data. Second Paperback Edition. Oxford: Oxford University Press; 2013. 379 p. (Oxford statistical science series).

32. To M, Yamamura S, Akashi K, Charron CE, Haruki K, Barnes PJ, et al. Defect of adaptation to hypoxia in patients with COPD due to reduction of histone deacetylase 7. *Chest*. 2012;141(5):1233-42. DOI:10.1378/chest.11-1536.

33. Fu X, Zhang F. Role of the HIF-1 signaling pathway in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Ther Med [Internet]*. 2018. DOI:10.3892/etm.2018.6785.

34. Ito K, Ito M, Elliott WM, Cosio B, Caramori G, Kon OM, et al. Decreased Histone Deacetylase Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2005;352(19):1967-76. DOI: 10.1056/NEJMoa041892.

35. Troosters T, Probst VS, Crul T, Pitta F, Gayan-Ramirez G, Decramer M, et al. Resistance training prevents deterioration in quadriceps muscle function during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(10):1072-7. DOI: 10.1164/rccm.200908-1203OC.

36. Carvalho da Silva MM, Arcuri JF, Pott H, Sentanin AC, Zorner Franco FJB, da Costa Trondoli LHP, et al. Health-Related Quality of Life and Daily Physical Activity Level in Patients with COPD- a Cluster Analysis. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2022;19(1):309-14. DOI: 10.1080/15412555.2022.2071244.

37. Albarrati AM, Gale NS, Munnery MM, Cockcroft JR, Shale DJ. Daily physical activity and related risk factors in COPD. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):60. DOI: 10.1186/s12890-020-1097-y.

38. Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H. Extrapulmonary Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Physical

Activity: A Cross-sectional Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(7):743-51. DOI: 10.1164/rccm.200707-1011OC.

39. Allardet-Servent J, Sicard G, Metz V, Chiche L. Benefits and risks of oxygen therapy during acute medical illness: Just a matter of dose! *Rev Médecine Interne.* 2019;40(10):670-6. DOI: 10.1016/j.revmed.2019.04.003.

40. Echevarria C, Steer J, Wason J, Bourke S. Oxygen therapy and inpatient mortality in COPD exacerbation. *Emerg Med J.* 2021;38(3):170-7. DOI: 10.1136/emered-2019-209257.

41. Clímaco DCS, Lustosa TC, Silva MV de FP, Lins-Filho OL, Rodrigues VK, Oliveira-Neto L de AP de, et al. Sleep quality in COPD patients: correlation with disease severity and health status. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisilogia.* 2022;48(3):e20210340.

42. Alison JA, McKeough ZJ, Leung RWM, Holland AE, Hill K, Morris NR, et al. Oxygen compared to air during exercise training in COPD with exercise-induced desaturation. *Eur Respir J.* 2019;53(5):1802429. DOI: 10.1183/13993003.02429-2018.

43. Ainslie PN, Lucas SJE, Burgess KR. Breathing and sleep at high altitude. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;188(3):233-56. DOI: 10.1016/j.resp.2013.05.020.

44. Manier G, Castaing Y. Influence of Cardiac Output on Oxygen Exchange in Acute Pulmonary Embolism. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(1):130-6. DOI: 10.1164/ajrccm/145.1.130.

45. Couillard A. From muscle disuse to myopathy in COPD: potential contribution of oxidative stress. *Eur Respir J.* 2005;26(4):703-19. DOI: 10.1183/09031936.05.00139904.

46. Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, Natanek SA, Man WDC, Jackson A, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J.* 2010;36(1):81-8. DOI: 10.1183/09031936.00104909.

47. De Brandt J, Spruit MA, Derave W, Hansen D, Vanfleteren LEGW, Burtin C. Changes in structural and metabolic muscle characteristics following exercise-based interventions in patients with COPD: a systematic review. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(5):521-45. DOI:10.1177/1479972317709642.

48. Simoes DCM, Vogiatzis I. Can muscle protein metabolism be specifically targeted by exercise training in COPD? *J Thorac Dis.* 2018;10(S12):S1367-76. DOI: 10.21037/jtd.2018.02.67.

49. Guo Y, Gosker HR, Schols AMWJ, Kapchinsky S, Bourbeau J, Sandri M, et al. Autophagy in Locomotor Muscles of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(11):1313-20. DOI: 10.1164/rccm.201304-0732OC.

50. Wang J, Bai C, Zhang Z, Chen O. The relationship between dyspnea-related kinesiphobia and physical activity in people with COPD: Cross-sectional survey and mediated moderation analysis. *Heart Lung.* 2023;59:95-101. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2023.02.007.

6. Discusión de los resultados

En el capítulo anterior se presentaron los resultados y la discusión de cada uno de los ejes centrales de esta investigación. No obstante, a continuación, se presenta una discusión general de los resultados e intereses investigativos de la temática; así mismo, se describe los aportes conceptuales encontrados, la aplicabilidad de esta investigación en la práctica clínica y los aportes metodológicos resultados de este proceso.

- Los intereses de la investigación

La motivación principal para desarrollar esta investigación fue reconocer los efectos moleculares del ejercicio físico en una de las enfermedades respiratoria de mayor impacto en la salud, la EPOC. Esta enfermedad es considerada como una de las 5 enfermedades con mayor deterioro de la función física y la calidad de la vida de las personas que la padecen. Lastimosamente, la prevalencia e incidencia de la EPOC se incrementa con los estilos de vida no saludables como el consumo de cigarrillo, la exposición a químicos y/o ambientes contaminados, y la condición clínica de las personas con EPOC se agudiza con estilos de vida físicamente inactivos.

A pesar de que la EPOC es una de las enfermedades crónicas más investigadas, y que es ampliamente conocido que el ejercicio físico es una de las herramientas centrales para la atención de estos pacientes y que la altitud puede interferir sobre las funciones celulares, los estudios centrados en los cambios moleculares de la EPOC en condiciones de hipoxia altitudinal y/o ejercicio físico son escasos. Al indagar sobre investigaciones que relacionaran la EPOC, la hipoxia altitudinal y el ejercicio no encontramos ninguna publicación científica o de literatura gris que relacionara estos aspectos. No conocemos estudios que determinan los efectos del ejercicio físico a gran altitud en EPOC. Por consiguiente, el objetivo de esta investigación fue determinar los efectos de tres diferentes estímulos hipóxicos (hipoxia altitudinal, hipoxia hipobarica por la enfermedad e hipoxia por ejercicio físico) en personas con EPOC, determinando cuales son las respuestas de adaptación a la hipoxia y como estas influyen sobre la función pulmonar, el rendimiento físico y la calidad de vida de las personas con EPOC.

Al hablar de respuestas celulares a la hipoxia es necesario tomar como punto de partida al HIF-1 α , el cual, cómo proteína que actúa como factor de transcripción regulando las respuestas adaptativas al déficit de O₂, teniendo como gran mecanismo de respuesta el incremento en la eritropoyesis, la angiogénesis, la activación de enzimas metabólicas glicolíticas, y la activación de múltiples factores inflamatorios y de crecimiento, entre muchas otras respuestas. A partir de esto decidimos vincular como variables primarias de resultado la síntesis de EPO y VEGF, las cuales juegan un papel primordial en las respuestas homeostáticas de O₂ en la hipoxia dado que son las principales hormonas promotoras de la eritropoyesis y la angiogénesis.

Siguiendo con la línea de estudio de los efectos de la hipoxia, vimos la necesidad de continuar el análisis identificando como los niveles de EPO y VEGF modifican los cambios hematológicos y de función pulmonar en EPOC a gran altitud; motivo por el cual, determinamos como un factor fundamental incluir entre los resultados de esta investigación el conteo hematológico y las pruebas de función pulmonar.

No obstante, una de las mayores implicaciones del ejercicio físico en la EPOC es sobre el rendimiento físico; por lo cual, decidimos relacionar tanto las concentraciones de las proteínas (HIF-1 α , EPO, VEGF), las respuestas sistémicas (hemograma y función pulmonar) con el rendimiento físico medido mediante CPET y pruebas de aptitud física funcional, con la finalidad de entender en su completitud los efectos del ejercicio físico analizando desde las proteínas hasta el rendimiento físico. Cerramos las variables de medición con los aspectos que pueden ser de mayor importancia de las personas con EPOC la disnea y los efectos de la enfermedad sobre la condición de la salud, por lo cual, decidimos aplicar la mMRC y la CAT respectivamente

- El programa de intervención

El programa de ejercicio físico aplicado en esta investigación se fundamentó en: 1. La evidencia científica existente y las recomendaciones de la GOLD, 2. La formación del doctorando como fisioterapeuta, especialista en cuidados intensivos y magister en fisioterapia del deporte y la actividad física, estudios en los que he investigado los efectos del ejercicio físico en EPOC y otras Enfermedades Crónicas No Transmisibles, 3. La experiencia profesional de más de 13 años con atención a pacientes con EPOC en todas sus complicaciones (estables, en hospitalización y cuidados intensivos).

Se propuso un programa de ejercicio físico concurrente de 8 semanas de duración y de aplicación domiciliaria (8-WVP), fundamentado en el entrenamiento de la resistencia cardiopulmonar y el

entrenamiento de la fuerza-resistencia muscular, con la finalidad de mejorar la respuesta cardiorrespiratoria y muscular a cargas de trabajo bajas, para mejorar la disnea, la fatiga y la independencia funcional en actividades cotidianas. Así mismo, las cargas e intensidades de entrenamiento planteadas en el 8-WVP se estipularon para evitar fatiga crónica en estos pacientes que tienen inicialmente muy baja tolerancia al esfuerzo físico.

Finalmente, se vio la necesidad de incluir dentro del 8-WVP sesiones de educación en salud cardiopulmonar y promoción de la actividad física, para favorecer tanto la adherencia de los participantes al estudio, como la permanencia de los estilos de vida físicamente activos posterior a la finalización de la fase experimental.

- Los resultados encontrados

Esta investigación es pionera en el estudio de las respuestas celulares a dos diferentes estímulos de hipoxia en pacientes por EPOC; por lo cual, se considera como un punto de partida para futuras investigaciones relacionadas con ejercicio físico en sujetos con EPOC que estén expuestos a hipoxia hipobárica. Al comparar los resultados de las proteínas analizadas entre los pacientes con EPOC y los sujetos control, encontramos que posterior al programa de ejercicio físico disminuyeron continuamente los niveles de HIF-1 α en los dos grupos de estudio. Sin embargo, los niveles de HIF-1 α en EPOC siempre fueron superiores, lo cual, ciertamente se asocia a que las alteraciones de la arquitectura parenquimatosa en la EPOC son irreversibles y por ende, la difusión de O₂ va a estar inevitablemente afectada, siendo un factor constante de déficit citoplasmáticos de O₂ y por ende, de incremento sobreexpresión del HIF-1 α .

Encontramos que los niveles de HIF-1 α en personas con EPOC son considerablemente más altos que en los controles o incluso en personas con EPOC residentes a baja altitud según lo reportado en estudios previos. No obstante, el programa de ejercicio físico disminuyó significativamente los niveles plasmáticos de HIF-1 α , con incremento significativo en la síntesis de VEGF con promoción de la angiogénesis, y una tendencia a favorecer la eritropoyesis por aumento de la EPO.

Al analizar los resultados, encontramos que los cambios proteicos se mantienen en los tres momentos de medición posterior al entrenamiento físico (reposo, ejercicio y 12h post-ejercicio), lo cual, sugiere pensar que el ejercicio físico rutinario ayudaría a disminuir el estrés oxidativo presentado en la EPOC como consecuencia de los trastornos en la difusión de O₂ y la exposición rutinaria a hipoxia altitudinal.

Consideramos que la disminución del HIF-1 α , y el incremento de las hormonas VEGF y la EPO en personas con EPOC residentes a gran altitud, se asocian a los efectos positivos del ejercicio físico sobre los sistemas de respuesta a la hipoxia. De esta manera, el incremento en la eficiencia ventilatoria (incremento del FVC, disminución del $\dot{V}E/\dot{V}O_2$, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) y la mejora en los mecanismos de transporte de O₂ (incremento de Ret%, RBC, MCV, MCH) favorece la dinámica oxidativa celular y por ende los procesos metabólicos se optimizan ante el esfuerzo físico (incremento en el $\dot{V}O_{2pico}$, QR, Tiempo en CPET, Watts movilizados).

En relación con VEGF es importante mencionar que en la literatura científica se menciona que los pacientes con EPOC severa tienen un incremento significativo de VEGF como resultado del deterioro pulmonar que genera mayor hipoxemia e hipoxia. No obstante, estos resultados se dan en muestras de tejido pulmonar o lavados bronquiales, y en personas con deterioro clínico importante y sin ninguna práctica de ejercicio físico.

El ejercicio físico incrementa el VEGF muscular, como resultado del incremento de las demandas metabólicas musculares, por consiguiente, el VEGF se asocia favorablemente a mayor angiogénesis. En este estudio, encontramos que el ejercicio físico incrementó en los dos grupos las concentraciones plasmáticas de la proteína, presentando aproximadamente valores de VEGF un 20% superiores en los controles. No obstante, al comparar los resultados entre el grupo EPOC encontramos un aumento de aproximadamente el 35% en el VEGF plasmático posterior al entrenamiento, lo cual, sería reflejo de una mayor angiogénesis y por ende un mayor rendimiento muscular, dado que se incrementó significativamente la fuerza muscular medida por dinamometría y por pruebas funcionales de fuerza resistencia (30secSTS, Arm Curl Test, 6MWT).

Los niveles de EPO fueron considerablemente menores en los pacientes con EPOC que en los controles en todos los momentos de medición, incluso después del programa de ejercicio físico. Pensamos que esto puede deberse a que el trastorno persistente en la difusión del O₂ y la respuesta crónica inflamatoria de la EPOC, genera alteraciones en la ferrocínica puesto que: 1. Se genera un aumento constante en factores inflamatorios como la IL-6, aumento de hepcidina y una disminución en la absorción intestinal de hierro, 2. La vasoconstricción secundaria a la hipoxemia aumenta la secreción de aldosterona activando el SRAA, lo cual modifica los ciclos de la eritropoyesis. No obstante, en el grupo EPOC, el ejercicio incrementó la síntesis de EPO (no a niveles equiparables al grupo control), promoviendo la respuesta hematológica al esfuerzo físico, lo cual, se evidencia en el incremento de Ret%, MVC, MCH. Como consecuencia del incremento de la EPO y la respuesta

hematológica de células rojas al ejercicio físico, encontramos un incremento en la aptitud física con mejor desempeño en la CPET.

3.16 Utilidad práctica de los resultados en la atención de la EPOC

Consideramos que los resultados encontrados en esta investigación aportarán directamente en la atención integral del paciente con EPOC, dado que el ejercicio físico además de ser una herramienta costo-efectiva, es el pilare fundamental de los programas de rehabilitación pulmonar. No obstante, los efectos del ejercicio físico radican en la prescripción de las cargas, intensidades y frecuencias más acordes a las necesidades y condiciones propias de cada paciente.

Actualmente se concibe como el próximo reto de las profesiones de la salud, desarrollar intervenciones acordes tanto a las necesidades como a las reales condiciones biológicas de cada paciente. Esto se enmarca en el concepto desarrollado de *Medicina de precisión*, donde se busca a partir de la información de los genes y/o las proteínas de una persona para hacer más eficiente el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

En este sentido reconociendo que el HIF-1 α es un biomarcador de hipoxia y estrés oxidativo y que su modificación deduce un cambio en el metabolismo, el control del entrenamiento a partir del comportamiento del HIF-1 α supondría un mecanismo de control real de los efectos del ejercicio físico en pacientes con EPOC.

Nuestros resultados demuestran que los niveles de VEGF y EPO se presentan como potenciales marcadores de impacto del ejercicio físico. De esta manera, estas proteínas se pueden tomar como variables reales de resultados de los programas de ejercicio físico de cada persona. Es necesario reconocer cual es la respuesta de la EPO y el VEGF frente a diferentes tipos e intensidades de ejercicio físico. Por ello, los resultados aquí mostrados son un punto de partida para este análisis.

Finalmente, en esta investigación se creó y aplicó exitosamente un programa de ejercicio físico para personas con EPOC que residen a gran altitud, el cual, puede ser implementado en cualquier paciente con EPOC que resida a gran altitud. Sería una posibilidad adicional el determinar los efectos de programa de intervención a moderada y baja altitud, ya que el 8-WVP demostró ser seguro, y eficiente para mejorar de forma segura la aptitud física, la calidad de vida y la tolerancia a la disnea.

Encontramos que las características de entrenamiento presentadas en el 8-WVP fuera de ser seguras para el paciente, promueven la adherencia de las personas con EPOC al ejercicio físico, dado que no generó deserción, rechazo o complicaciones físicas, aspectos comunes en los planes de ejercicio físico habitualmente usados en los programas de rehabilitación pulmonar.

3.17 Aportes metodológicos de esta investigación

El desarrollo de esta investigación aportó nuevo conocimiento sobre los procesos patológicos de la EPOC y de sus mecanismos moleculares ante la hipoxia altitudinal y el ejercicio físico. No obstante, más allá de los resultados conceptuales, esta investigación aportó a aspectos metodológicos para la investigación y tratamiento de las personas con EPOC residentes a gran altitud los cuales son mencionados a continuación:

1. Protocolo de medición de HIF-1 α , EPO, VEGF (mecanismos, tiempos y estrategias de medición) en personas con EPOC residentes a gran altitud, ya que no conocemos otro estudio que haya realizado un acercamiento a las mediciones realizadas en esta investigación. Protocolo registrado en Clinical Trials y WHO ICRTTP con número: NCT04955977.
2. Protocolo ajustado para ergoespirometría o prueba de ejercicio cardiopulmonar (CPET) para personas con EPOC residentes a gran altitud. Teniendo en cuenta que las condiciones ambientales como la hipoxia altitudinal interfiere en el rendimiento físico, fue necesario ajustar la CPET para identificar la real condición física real máxima de los sujetos estudio. Este protocolo está sometido para evaluación editorial en RESPIRATORY MEDICINE AND RESEARCH, N° manuscrito: RESMER-D-23-00258. Recomendamos iniciar un proceso de validación con un número mayor de participantes.
3. Programa de ejercicio físico 8-WVP para pacientes con EPOC, teniendo en cuenta tanto las condiciones propias de la enfermedad, la exposición a la hipoxia altitudinal y las necesidades de educación en salud y promoción de la actividad física. El 8-WVP fue registrado

(NCT04955977) y está en fase de publicación en la revista TRIALS, N° manuscrito: TRLS-D-23-00282.

7. Conclusiones y recomendaciones

7.1 Conclusiones

De acuerdo a el objetivo general y los objetivos específicos planteados para esta investigación, se presentan las siguientes conclusiones:

1. Las personas con EPOC que son residentes a gran altitud pueden presentar un incremento de 114% en la concentración plasmática del HIF-1 α en comparación con los sujetos sanos, como resultado de los daños crónicos del parénquima pulmonar, trastornos en la difusión de O₂, ineficiencia ventilatoria y mayor estrés oxidativo.
2. Los niveles de HIF-1 α en personas con EPOC fueron mayores en reposo, en el ejercicio y posterior al esfuerzo físico en comparación a los sujetos sanos. No obstante, el programa de ejercicio físico de 8 semanas, disminuyó entre el 21 y el 27% los niveles plasmáticos de HIF-1 α en todos los momentos de medición.
3. No se presentaron diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de VEGF entre pacientes con EPOC y sujetos sanos, no obstante, los resultados demuestran una tendencia al alta en los sujetos control. Sin embargo, el ejercicio físico incremento los niveles de VEGF en EPOC, mejorando la eficiencia de los músculos ventilatorios y periféricos como resultado de un incremento en la angiogénesis muscular.
4. Los niveles de EPO fueron significativamente menores en todos los momentos de medición en las personas con EPOC que en los sujetos sanos. No obstante, el ejercicio físico incrementó la síntesis de EPO en los pacientes con EPOC, pero más significativamente en el grupo control.
5. Se evidenció una correlación negativa significativa entre los niveles de HIF-1 α y el rendimiento físico máximo medido por CPET; asociándose con el descenso en las concentraciones plasmáticas de HIF-1 α , a un incremento en el VO₂pico, mayor esfuerzo

físico con QR más altos y una mayor eficiencia ventilatoria con menores equivalentes ventilatorios ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, $\dot{V}E/\dot{V}O_2$). Lo anterior, es evidencia de una mejor eficiencia metabólica oxidativa, con mayor tolerancia al esfuerzo físico.

6. El ejercicio físico en el grupo EPOC incrementó los niveles de VEGF, lo cual se correlaciono positivamente con una mejor función ventilatoria medida por espirometría y por CPET. En el grupo control no se encontraron cambios significativos espirométricos relacionados con VEGF, lo cual es de esperar, dado que son sujetos sanos sin patologías que afecten la mecánica ventilatoria.
7. En el grupo control se encontró que el ejercicio físico promovió cambios hematológicos relacionados con eritropoyesis, lo cual demuestra la relación entre HIF-1 α , EPO, Hb, Hcto, RBC y Ret%. No obstante, en personas con EPOC se presentó aumento exclusivamente en los niveles de VCM, HCM, RBC inmaduros. Estos hallazgos, indican que la respuesta hematológica al ejercicio físico en EPOC se relaciona con la policitemia más que con la eritropoyesis y/o incremento de Hb.
8. La disminución del HIF-1 α como resultado del programa de ejercicio físico de 8 semanas, se asocia a un mejor desempeño en la CPET, en pruebas de aptitud física funcional y a un menor registro de disnea a leves esfuerzos, como resultado del incremento en la angiogénesis y la promoción de la eritropoyesis, aspectos que presentan un efecto positivo sobre la eficiencia celular pulmonar, muscular y hematológica.
9. El nivel de actividad física en adultos mayores residentes a gran altitud es bajo independientemente de si tienen o no EPOC. No obstante, el número de pasos medidos en 5 días es considerablemente más bajo en las personas con EPOC que en ancianos sin esta enfermedad, lo cual, establece que la EPOC genera mayor limitación para la capacidad de movimiento.
10. El 8-WVP incrementó las cualidades físicas condicionales (resistencia, fuerza y flexibilidad) de las personas con EPOC a valores comparables con adultos mayores sin enfermedad respiratoria, mejorando no solamente el rendimiento físico, sino también la calidad de vida por disminución de la disnea y del impacto de los síntomas respiratorios.
11. El ejercicio en personas con EPOC GOLD1 con exposición a hipoxia altitudinal, puede incrementar los valores de SpO₂ en reposo a niveles de normalidad sin que esto represente un riesgo para la estabilidad cardíaca y respiratoria de estos sujetos.
12. El ejercicio físico es una estrategia exitosa para mejorar la calidad de vida asociada a la salud, la aptitud física aplicada a tareas funcionales y para disminuir la disnea en personas

- con EPOC. Además, la ejecución del entrenamiento de forma domiciliar disminuye la probabilidad de deserción y baja adherencia a los programas de rehabilitación pulmonar.
13. El 8-WVP es un programa de entrenamiento eficiente para mejorar la aptitud física de personas con EPOC. La estructura del programa permite progresar cargas de entrenamiento físico de forma segura a través de la modificación de aspectos como la intensidad del ejercicio en límites seguros para las personas con EPOC.
 14. Los protocolos existentes de CPET para personas con EPOC no son ideales para pacientes residentes a gran altitud, dado que los cambios fisiológicos propios de la exposición a bajas PO_2 afectan el funcionamiento cardiorrespiratorio, generan fatiga muscular periférica en esfuerzos sub-máximos y agudizan la disnea y los signos de dificultad respiratoria.
 15. Los resultados encontrados en este estudio son un punto de partida para el desarrollo de futuras investigaciones moleculares en personas con EPOC y otras enfermedades respiratorias con exposición a hipoxia altitudinal.

7.2 Recomendaciones

Identificamos el número de participantes como la principal limitación de esta investigación. Sin embargo, no encontramos estudios que reportaran los niveles de HIF-1 α en pacientes con EPOC que viven permanentemente en altura, y mucho menos su respuesta aguda, post-aguda o crónica al ejercicio físico. Consideramos que nuestros resultados son de interés, considerando que no solo evidencian resultados en un solo momento puntual de medición en hipoxia altitudinal, sino que también mostramos la variación de la expresión de HIF-1 α antes e inmediatamente después del esfuerzo físico y después de un período de 8 semanas de ejercicio adaptado capacitación.

La intervención realizada en este estudio se presenta como una estrategia exitosa para mejorar la calidad de vida asociada a la salud y la forma física, incluso en pacientes con limitaciones severas como los pacientes con EPOC. Pensamos que la estructura del programa permite realizar cargas incrementales progresivas de entrenamiento físico de forma segura, a través de la modificación de aspectos como la intensidad y la duración del ejercicio dentro de límites seguros para personas con EPOC. Así mismo, destacamos la necesidad de realizar actividades de promoción y educación a las personas con EPOC sobre aspectos de salud respiratoria asociados al esfuerzo físico.

Consideramos necesario poder desarrollar una investigación similar con un grupo de participantes a moderada y baja altitud, como una estrategia para reafirmar los resultados obtenidos en esta

investigación. Finalmente, el desarrollo de esta tesis y los resultados encontrados permite iniciar una línea de investigación la cual estudie las implicaciones de la hipoxia altitudinal sobre los procesos fisiológicos y moleculares en enfermedades crónicas no transmisibles.

9. Todos los sujetos medidos en los resultados recibieron el tratamiento o condición de control tal como se les asignó, o sino fue este el caso, los datos de al menos uno de los resultados clave fueron analizados con intención de tratar	1	1	1	1	1	1	6	100
10. Los resultados de comparaciones estadísticas entre grupos fueron reportados en al menos un resultado clave	1	1	1	1	1	1	6	100
11. El estadístico provee puntos y mediciones de variabilidad para al menos un resultado clave	1	1	1	1	1	1	6	100
TOTAL	8	8	8	9	9	8		

B. Anexo 2: Lista de evaluación metodológica para artículos de revisión PRISMA

Ítem		ARTÍCULO										N	%
Ítem		Byers et al.	Shukla et al.	Semenza.	O'Shea et al.	Semenza 2.	Trompetero et al.	Jelkman, W.	Villamil et al.	Elkhateb et al.	Watt et al.		
Título	Título	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	2	20
Resumen	Resumen estructurado	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9	90
Introducción	Justificación	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	100
	Objetivo	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	100
Métodos	Protocolo y registro	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	4	40
	Criterios de elegibilidad	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	4	40
	Fuentes de información	0	0	1	0	1	0	1	1	1	1	6	60
	Búsqueda	0	1	0	1	0	1	1	1	1	0	6	60
	Selección estudios	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	4	40
	Procesos de recopilación	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	3	30
	Lista de datos	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	4	40
	Riesgo de sesgo	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	4	40
	Medidas de resumen	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	6	60
	Síntesis de resultados	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	8	80
	Riesgo de sesgo entre estudios	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	4	40
	Análisis adicionales	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	6	60
Resultados	Selección estudios	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	100
	Características de los estudios	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	100
	Riesgo de sesgo	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	8	80
	Resultados de los estudios	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	9	90

	Síntesis de los resultados	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	100
	Riesgo de sesgo entre estudios	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	8	80
	Análisis adicionales	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	100
Discusión	Resumen de la evidencia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	100
	Limitaciones	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9	90
Conclusiones	Conclusiones	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	100
Financiación	Financiación	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	4	40
	TOTAL	12	20	18	21	17	16	19	19	26	20		

C. Anexo 3: Lista de evaluación metodológica para estudios observacionales STROBE

VERIFICACIÓN ESCALA STROBE																								N	%				
ITEMS																													
	Autor	To et al.	Ya suo et al.	Tsantes et al.	Gustafsson et al.	Chen et al.	Fu et al.	Lee et al.	Kolbert et al.	Drevytska et al.	Mounier et al.	Lundby et al.	Brunelle et al.	It et al.	Mason et al.	Maleno et al.	Kamura et al.	Maxwell et al.	Semenza et al.	Schwandt et al.	Lijnen et al.	Roberts et al.	Davison et al.	Stäbli et al.	Dickson et al.				
	Título	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Contexto/fundamentos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	10	
	Objetivos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	10	
RES MÉTODOS ULT ADO	Diseño del estudio	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	10	
	Contexto	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	10	
	Participantes	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	10	
	VARIABLES	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	10	
	Fuentes de datos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	10	
	Sesgos	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	8, 33	
	Tamaño muestra	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	10	
	VARIABLES cuantitativas	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	10	
MÉTODOS estadísticos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	10		
RES MÉTODOS ULT ADO	Participante	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	10		

	Datos descriptivos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	24	100	
	Datos de las variables de resultado	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	24	100	
	Resultados principales	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	24	100	
	Otros análisis	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	19	79,16	
DISCUSIÓN	Resultados clave	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	20	83,3	
	Limitaciones	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	24	100	
	Interpretación	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	24	100	
	Generabilidad	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	24	100	
OTRA INFORMACIÓN	Financiación	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	14	58,3
	Puntaje total: ¿cumple con la calidad metodológica exigida? 13 puntos o más	20	18	19	20	20	20	20	19	19	20	18	19	20	20	19	19	19	19	19	18	19	19	19			

D. Anexo 4: Formato consentimiento informado

Yo _____ identificado (a) con C.C No. _____ expedida en la ciudad de _____ declaro a través de éste documento que he sido invitado (a) a participar en un estudio de investigación denominada “EFECTOS DE UN PROGRAMA DE EJERCICIO FÍSICO SOBRE LAS RESPUESTAS MEDIADAS POR HIF-1 RELACIONADAS CON LA FUNCIÓN VENTILATORIA Y HEMATOLÓGICA EN PACIENTES CON EPOC RESIDENTES A 2600 m, cuyo objetivo es determinar los efectos de un programa de ejercicio físico sobre las respuestas mediadas por HIF-1 relacionadas con la función ventilatoria y hematológica en pacientes con EPOC residentes a 2600 m. A continuación, se presenta información que tiene como finalidad ayudarle a decidir si usted quiere participar en esta investigación. Por favor léalo cuidadosamente. Si no entiende algo, o si tiene alguna duda pregúntele al investigador; tenga en cuenta que la participación total en esta investigación es de dos meses y medio.

1. Pasos del Estudio:

Fase 1. Evaluación de la condición de la salud y el rendimiento físico.

- Se realizará una evaluación médica y fisioterapéutica inicial para conocer la condición de salud inicial y tener la autorización para la vinculación suya a la investigación.

Fase 2. Evaluación de la función hematológica y de gases arteriales, función ventilatoria y calidad de vida.

- Se le tomará una muestra de sangre arterial de 1 a 3 ml, para el análisis del nivel de Presión arterial de Oxígeno (PaCO₂).

- Se tomará una muestra de Sangre Venosa periférica de 20 ml, para el análisis de variables hematológicas por Hemograma Automatizado y para el desarrollo de pruebas moleculares de HIF-1, VEGF, EPO por metodología ELISA.
- Se le medirá su función pulmonar por espirometría para determinar sus valores de VEF1, CVF y FEV1/CVF.
- Se le medirá su Aptitud física global con pruebas físicas. Para esto se le aplicará la batería de evaluación Senior Fitness Test, el cual evalúa: 1. Evaluación de fuerza miembros superiores mediante Arm curl Test, 2. Evaluación de fuerza de miembros inferiores mediante Chair Santd Test, 3. Prueba de caminata de 6 minutos (6MWT) para evaluar la resistencia cardiovascular y pulmonar, 4. Back scratch, para evaluar la flexibilidad de la parte superior del cuerpo, 5. Cahir Sit and Reach, para evaluar la flexibilidad de la parte inferior del cuerpo, 6. Up and Go test, para evaluar la agilidad y el equilibrio dinámico.

Fase 3. Aplicación del programa de Ejercicio Físico.

- El programa de ejercicio físico consta de 8 semanas de entrenamiento; 3 sesiones de por semana; cada sesión con tiempo de duración de 60 a 90 min por sesión, distribuidas de la siguiente manera: calentamiento, entrenamiento central capacidad aeróbica o fortalecimiento muscular, estiramientos, vuelta a la calma y educación en salud 20 min. El programa será diseñado de forma personalizada y de acuerdo a sus condiciones físicas de base.

Fase 4. Reevaluación de las variables de medición.

- Al finalizar las 8 semanas de entrenamiento físico, se reevaluará los aspectos mencionados en la fase 1, para determinar los cambios presentado posterior a la ejecución del programa de ejercicio físico.

2. Asignación de su participación a grupos de investigación.

La asignación de su participación a un grupo de investigación se realizará teniendo en cuenta el grado de hipoxemia o de disminución de Presión Arterial de Oxígeno (PaO₂) a partir de los resultados de las muestras de sangre arterial.

Si usted es una persona sin EPOC y que cumple con todos los criterios de inclusión, usted será asignado al Grupo Control, el cual recibirá las mismas pruebas médicas, terapéuticas y físicas, como el programa completo de intervención.

3. Beneficios de participar en el estudio

Usted recibirá un programa de ejercicio físico que beneficiará su tolerancia a la fatiga, su independencia funcional y por ende su calidad de vida. Este programa de ejercicio físico será planeado de acuerdo a sus condiciones físicas de base, lo cual hace que sea un programa seguro y eficiente para mejorar su rendimiento físico. Adicionalmente, este programa cuenta con aspectos de educación relevante para el cuidado de su salud, lo que le permitirá entender su enfermedad y los aspectos más importantes para su propio autocuidado.

Por otro lado, con su participación en esta investigación apoyará el desarrollo de nuevo conocimiento sobre la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) que promueva una mejor intervención a otras personas con esta condición de salud. No se le pagará por su participación en este estudio, sólo se cubrirán los viáticos por traslados.

4. Riesgos de participar en este estudio

Las actividades que se van a desarrollar en esta investigación, son procesos rutinarios en la evaluación en intervención de la EPOC; por lo cual, todas las actividades cuentan con respaldo académico y científico, que garantizan la mayor seguridad para su participación. El investigador cuenta con formación profesional y de posgrado que garantiza el conocimiento sobre cada proceso a realizar; así mismo, cuenta con experiencia laboral en el desarrollo de programas de ejercicio físico en EPOC.

Riesgos presentados durante la espirometría: Se presenta como posibles complicaciones momentáneas relacionadas con accesos tusígenos, broncoespasmo, dolor torácico, sensación de mareo e incontinencia urinaria. (Complicaciones poco frecuentes y de manejo ambulatoria). Forma de manejo: Inicio de oxigenoterapia hasta lograr SaO₂ es ≥ 90 %, maniobras de retroalimentación del ciclo respiratorio y manejo farmacológico respiratorio con dosis previamente prescritas a la persona.

Riesgos presentados durante la toma de sangre arterial o venosa: Dolor pos-punción, hematomas, flebitis y trombosis venosas. (Complicaciones comunes frente a la punción venosa. Son manejables

de forma ambulatoria). Forma de manejo: Retiro del torniquete y extracción de aguja de punción, compresas frías y elevación de extremidad de punción, aplicación AINES tópicos.

Riesgos presentados durante la medición de las cualidades físicas o la ejecución del programa de ejercicio físico:

- Exacerbación de la EPOC sin insuficiencia respiratoria con polipnea 20-30/min, sin uso de músculos respiratorios accesorios, sin alteraciones del estado mental, sin hipoxemia. Forma de manejo: Inicio de oxigenoterapia cánula nasal hasta lograr un nivel objetivo de la SaO₂ es ≥ 90 %, maniobras de retroalimentación del ciclo respiratorio, monitorización constante.
- Exacerbación de la EPOC con insuficiencia respiratoria sin riesgo vital, polipnea >30 /min, uso de músculos respiratorios accesorios, tirajes respiratorios e hipoxemia moderada sin alteraciones del estado mental. Forma de manejo: Inicio de oxigenoterapia máscara Venturi hasta lograr un nivel objetivo de la SaO₂ es ≥ 90 %, maniobras de retroalimentación del ciclo respiratorio, monitorización constante, manejo farmacológico respiratorio con Broncodilatadores, Anticolinérgicos y Glucocorticoide inhalados de acuerdo a formula médica.
- Exacerbación moderada-severa con insuficiencia respiratoria de riesgo vital, polipnea >30 /min, uso de músculos respiratorios accesorios, tirajes espiratorios, alteraciones del estado mental, hipoxemia que no mejora con la administración de oxígeno. Forma de manejo: Inicio de oxigenoterapia alto flujo (Ambu – mascara de anestesia) hasta lograr un nivel objetivo de la SaO₂ es ≥ 90 %. Inicio RCP básico si lo requiere, manejo farmacológico respiratorio con Broncodilatadores, Anticolinérgicos y Glucocorticoides inhalados de acuerdo a formula médica, remisión a centro hospitalario más cercano.

5. Confidencialidad y privacidad de los archivos y anonimato.

Solo el equipo investigador puede revisar la información suministrada producto de este proyecto. Con el fin de mantener el anonimato, por lo que cada uno de los cuestionarios diligenciados será codificado y no tendrá que colocar su nombre. Los resultados de este estudio serán publicados académicamente, pero nunca se incluirá información que pueda identificarlo personalmente a usted o a su familiar.

6. Participación Voluntaria

La decisión de participar en la investigación es completamente voluntaria; por lo tanto, por la participación no recibirá ningún beneficio económico y la negación a participar tampoco le acarreará dificultades. De igual forma, debe entender que es libre de retirarse en cualquier momento sin que

esto le represente consecuencias negativas. Durante el tiempo en que participe de la investigación, tiene la libertad de negarse a contestar cualquier pregunta que le cause incomodidad o si lo decide, puede retirarse del estudio en cualquier momento, sin que esto afecte la atención médica de su familiar, ni ninguna actividad de la cotidianidad. Cuando no entienda una pregunta, tiene la posibilidad de solicitar aclaración, recibiendo la información necesaria.

Teniendo en cuenta lo anterior de forma voluntaria acepta participar en esta investigación:

NOMBRE _____ **HUELLA:** 
FIRMA _____
DOCUMENTO DE IDENTIDAD _____
FECHA: _____

Testigo:

NOMBRE _____ 
FIRMA _____
DOCUMENTO DE IDENTIDAD _____
FECHA: _____

Declaración del Investigador: De manera cuidadosa he explicado a los participantes la naturaleza del protocolo arriba enunciado. Certificó que las personas que leen este consentimiento informado entienden la naturaleza, los requisitos, los riesgos y los beneficios involucrados por participar en este estudio.

INVESTIGADOR _____ **HUELLA:** 
FIRMA DEL INVESTIGADOR _____
DOCUMENTO DE IDENTIDAD _____
FECHA: _____

E. Anexo 5: Listado de cumplimiento de recomendaciones SPIRIT

2013 Checklist: Recommended items to address in a clinical trial protocol and related documents*

Section/item	Item No	Description	Addressed on page number
Administrative information			
Title	1	Descriptive title identifying the study design, population, interventions, and, if applicable, trial acronym	1
Trial registration	2a	Trial identifier and registry name. If not yet registered, name of intended registry	53
	2b	All items from the World Health Organization Trial Registration Data Set	1
Protocol version	3	Date and version identifier	1
Funding	4	Sources and types of financial, material, and other support	76
Roles and responsibilities	5a	Names, affiliations, and roles of protocol contributors	1,2, 74
	5b	Name and contact information for the trial sponsor	74, 75
	5c	Role of study sponsor and funders, if any, in study design; collection, management, analysis, and interpretation of data; writing of the report; and the decision to submit the report for publication, including whether they will have ultimate authority over any of these activities	75

- 5d Composition, roles, and responsibilities of the coordinating centre, steering committee, endpoint adjudication committee, data management team, and other individuals or groups overseeing the trial, if applicable (see Item 21a for data monitoring committee) 74, 75

Introduction

- Background and rationale 6a Description of research question and justification for undertaking the trial, including summary of relevant studies (published and unpublished) examining benefits and harms for each intervention 2-20
- 6b Explanation for choice of comparators 52, 53
- Objectives 7 Specific objectives or hypotheses 51
- Trial design 8 Description of trial design including type of trial (eg, parallel group, crossover, factorial, single group), allocation ratio, and framework (eg, superiority, equivalence, noninferiority, exploratory) 51

Methods: Participants, interventions, and outcomes

- Study setting 9 Description of study settings (eg, community clinic, academic hospital) and list of countries where data will be collected. Reference to where list of study sites can be obtained 51
- Eligibility criteria 10 Inclusion and exclusion criteria for participants. If applicable, eligibility criteria for study centres and individuals who will perform the interventions (eg, surgeons, psychotherapists) 56
- Interventions 11a Interventions for each group with sufficient detail to allow replication, including how and when they will be administered 63-65

	11	Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions for a given trial participant (eg, drug dose change in response to harms, participant request, or improving/worsening disease)	61
	11	Strategies to improve adherence to intervention protocols, and any procedures for monitoring adherence (eg, drug tablet return, laboratory tests)	61
	11	Relevant concomitant care and interventions that are permitted or prohibited during the trial	61
Outcomes	12	Primary, secondary, and other outcomes, including the specific measurement variable (eg, systolic blood pressure), analysis metric (eg, change from baseline, final value, time to event), method of aggregation (eg, median, proportion), and time point for each outcome. Explanation of the clinical relevance of chosen efficacy and harm outcomes is strongly recommended	6,7,8
Participant timeline	13	Time schedule of enrolment, interventions (including any run-ins and washouts), assessments, and visits for participants. A schematic diagram is highly recommended (see Figure)	67-70
Sample size	14	Estimated number of participants needed to achieve study objectives and how it was determined, including clinical and statistical assumptions supporting any sample size calculations	56-58
Recruitment	15	Strategies for achieving adequate participant enrolment to reach target sample size	56-58

Methods: Assignment of interventions (for controlled trials)

Allocation:

Sequen ce generati on	16 a	Method of generating the allocation sequence (eg, computer-generated random numbers), and list of any factors for stratification. To reduce predictability of a random sequence, details of any planned restriction (eg, blocking) should be provided in a separate document that is unavailable to those who enrol participants or assign interventions	52
Allocatio n conceal ment mechani sm	16 b	Mechanism of implementing the allocation sequence (eg, central telephone; sequentially numbered, opaque, sealed envelopes), describing any steps to conceal the sequence until interventions are assigned	53
Implem entation	16 c	Who will generate the allocation sequence, who will enrol participants, and who will assign participants to interventions	59
Blinding (masking)	17 a	Who will be blinded after assignment to interventions (eg, trial participants, care providers, outcome assessors, data analysts), and how	59
	17 b	If blinded, circumstances under which unblinding is permissible, and procedure for revealing a participant's allocated intervention during the trial	59

Methods: Data collection, management, and analysis

Data collection methods	18 a	Plans for assessment and collection of outcome, baseline, and other trial data, including any related processes to promote data quality (eg, duplicate measurements, training of assessors) and a description of study instruments (eg, questionnaires, laboratory tests) along with their reliability and validity, if known. Reference to where data collection forms can be found, if not in the protocol	69
-------------------------------	---------	--	----

	18	Plans to promote participant retention and complete follow-up, including list of any outcome data to be collected for participants who discontinue or deviate from intervention protocols	69
Data management	19	Plans for data entry, coding, security, and storage, including any related processes to promote data quality (eg, double data entry; range checks for data values). Reference to where details of data management procedures can be found, if not in the protocol	69
Statistical methods	20	Statistical methods for analysing primary and secondary outcomes. Reference to where other details of the statistical analysis plan can be found, if not in the protocol	69-70
	20	Methods for any additional analyses (eg, subgroup and adjusted analyses)	11
	20	Definition of analysis population relating to protocol non-adherence (eg, as randomised analysis), and any statistical methods to handle missing data (eg, multiple imputation)	11
Methods: Monitoring			
Data monitoring	21	Composition of data monitoring committee (DMC); summary of its role and reporting structure; statement of whether it is independent from the sponsor and competing interests; and reference to where further details about its charter can be found, if not in the protocol. Alternatively, an explanation of why a DMC is not needed	11
	21	Description of any interim analyses and stopping guidelines, including who will have access to these interim results and make the final decision to terminate the trial	11
Harms	22	Plans for collecting, assessing, reporting, and managing solicited and spontaneously reported adverse events and other unintended effects of trial interventions or trial conduct	11

Auditing	23	Frequency and procedures for auditing trial conduct, if any, and whether the process will be independent from investigators and the sponsor	11
Ethics and dissemination			
Research ethics approval	24	Plans for seeking research ethics committee/institutional review board (REC/IRB) approval	12
Protocol amendments	25	Plans for communicating important protocol modifications (eg, changes to eligibility criteria, outcomes, analyses) to relevant parties (eg, investigators, REC/IRBs, trial participants, trial registries, journals, regulators)	12
Consent or assent	26 a	Who will obtain informed consent or assent from potential trial participants or authorised surrogates, and how (see Item 32)	12
	26 b	Additional consent provisions for collection and use of participant data and biological specimens in ancillary studies, if applicable	12
Confidentiality	27	How personal information about potential and enrolled participants will be collected, shared, and maintained in order to protect confidentiality before, during, and after the trial	12
Declaration of interests	28	Financial and other competing interests for principal investigators for the overall trial and each study site	12
Access to data	29	Statement of who will have access to the final trial dataset, and disclosure of contractual agreements that limit such access for investigators	11
Ancillary and post-trial care	30	Provisions, if any, for ancillary and post-trial care, and for compensation to those who suffer harm from trial participation	6

Disseminat ion policy	31	Plans for investigators and sponsor to communicate trial results to participants, healthcare professionals, the public, and other relevant groups (eg, via publication, reporting in results databases, or other data sharing arrangements), including any publication restrictions	12
	31	Authorship eligibility guidelines and any intended use of professional writers	14
	31	Plans, if any, for granting public access to the full protocol, participant-level dataset, and statistical code	11

Appendices

Informed consent materials	32	Model consent form and other related documentation given to participants and authorised surrogates	12
Biological specimens	33	Plans for collection, laboratory evaluation, and storage of biological specimens for genetic or molecular analysis in the current trial and for future use in ancillary studies, if applicable	12

F. Anexo 6: Formato Historia Clínica de la investigación

COMPORTAMIENTO DEL HIF-1α EN PACIENTES CON EPOC RESIDENTES A GRAN ALTITUD, ANTES Y DESPUÉS DE UN PROGRAMA DE EJERCICIO FÍSICO DE 8 SEMANAS.										Código PTE
Evaluación de línea de base y de egreso.										
1. DATOS PERSONALES										
Apellidos			Nombres:				Fecha / Hora			
Fecha de nacimiento:					Documento de identidad:					
Sexo:	Estado Civil:			Dominancia:				Edad:		
Dirección:			Procedencia:				N° Teléfono / N° Celular:			
Acompañante del usuario:					Parentesco:			Teléfono:		
2. EVALUACIÓN INICIAL										
1. SIGNOS VITALES DE INGRESO										
FC ppm:		FR rpm:		PA mmHg:		Sa O ₂ %:		T°:		
EKG reposo:										
2. COMPOSICIÓN CORPORAL										
PESO kg	TALL A mt	IMC kg/m ²		Bajo	Normal	Sobrepeso	Obesidad Tipo I	Obesidad Tipo II	Relación cintura - Cadera	
									*Cintura: *Cadera:	
3. SCREENING CARDIOVASCULAR - PULMONAR										
Modo respiratorio:		Expansión torácica:			Auscultación respiratoria:					
Modalidad respiratoria:		Signos dificultad respiratoria:			Auscultación cardiaca:					
4. SCREENING NEUROLÓGICO										
Estado de conciencia:		Reflejos osteotendinosos:			Pares Craneales:			Otros:		

Equilibrio, coordinación y balance:	Reflejos Patológicos:	Dolor:																		
5. SCREENING MUSCULOESQUELÉTICO																				
Integridad Articular Tren superior	Fuerza muscular Tren superior (5/5)	Marcha y locomoción	Otros:																	
Integridad Articular Tren Inferior	Fuerza Tren Inferior (5/5)	Ayudas asistidos																		
6. SCREENING INTEGUMENTARIO																				
Integridad tegumentaria																				
7. ANTECEDENTES																				
Personales		Familiares	Farmacológicos																	
8. CONCEPTO DE APTITUD FÍSICA PARA EL DESARROLLO DE LAS MEDICIONES.																				
FIRMA MÉDICO EVALUADOR: _____																				
3. FUNCIÓN PULMONAR POR ESPIROMETRÍA																				
1						2						3								
PRIMERA MEDICIÓN	FVC (L o ml)	FEV1 (L ml /seg)	FEV1 /FVC (%)	PEF (L ml /seg)	FEF-75% (L ml/s eg)	FEV1/Vemax %	SEGUNDA MEDICIÓN	FVC (L o ml)	FEV1 (L ml /seg)	FEV1 /FVC (%)	PEF (L ml /seg)	FEF-75% (L ml/s eg)	FEV1/Vc max %	TERCERA MEDICIÓN	FVC (L o ml)	FEV1 (L ml /seg)	FEV1 /FVC (%)	PEF (L ml /seg)	FEF-75% (L ml/s eg)	FEV1/Vc max %
	Valor:	Valor:	Valor:	Valor:	Valor:	Valor:		Valor:	Valor:	Valor:	Valor:	Valor:	Valor:		Valor:	Valor:	Valor:	Valor:	Valor:	Valor:

	% pred:																			
--	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------

4. CONTROL HEMOGRAMA Y PLASMA

M1. REPOSO	HEMOGRAMA		CÓDIGO	
	PLASMA		CÓDIGO	
M2. AGUDO 30 MIN	HEMOGRAMA		CÓDIGO	
	PLASMA		CÓDIGO	
M2.1. AGUDO 12 H	HEMOGRAMA		CÓDIGO	
	PLASMA		CÓDIGO	

5. ERGOESPIROMETRÍA

SIGNOS VITALES DE REPOSO

FC ppm:		FR rpm:		PA mm Hg:		Sa O ₂ %:		T°:	
---------	--	---------	--	-----------	--	----------------------	--	-----	--

CAL.	Minuto	WATT	RPM	FC	SpO ₂	TA	VE L/ml	VO ₂ ml/min	VCO ₂ ml/min	VE/V O ₂	VO ₂ /K g ml/k g/min	R -	FeO ₂ %	FeCO ₂ %	PetO ₂ mm Hg	PetCO ₂ mm Hg	Borg 10	Finalización prueba		
																		1. Aspectos de rendimiento		
ESFUERZO	1																		No incremento del VO ₂ max durante 3 minutos seguidos.	
	1																		No mantenimiento de las RPM	

4						NA	Sensación de mareo, vértigo, émesis, tinnitus, parestesias, disestesias, fotofobia, epistaxis.									
5						NA										
6						NA										

6. APTITUD FÍSICA FUNCIONAL

6MWT		Sit To Stand - 30 seg		Arm Curl Test - 30 seg		Hand Grip Test		Sit and Reach		Back Scratch test		Otro reporte					
FC Final		30 segundos		MM SS-I		MM SS-I	1.		MM II-I	1.		MM SS-I					
FC Rec 1 m															2.		2.
FC Rec 3 m															3.		3.
Mts				MM SS-D		MM SS-D	1.		MM II-D	1.		MM SS-D					
Borg /10															2.		2.
-															3.		3.
		Soporte															

8. EGRESO DEL PARTICIPANTE

SIGNOS VITALES DE EGRESO

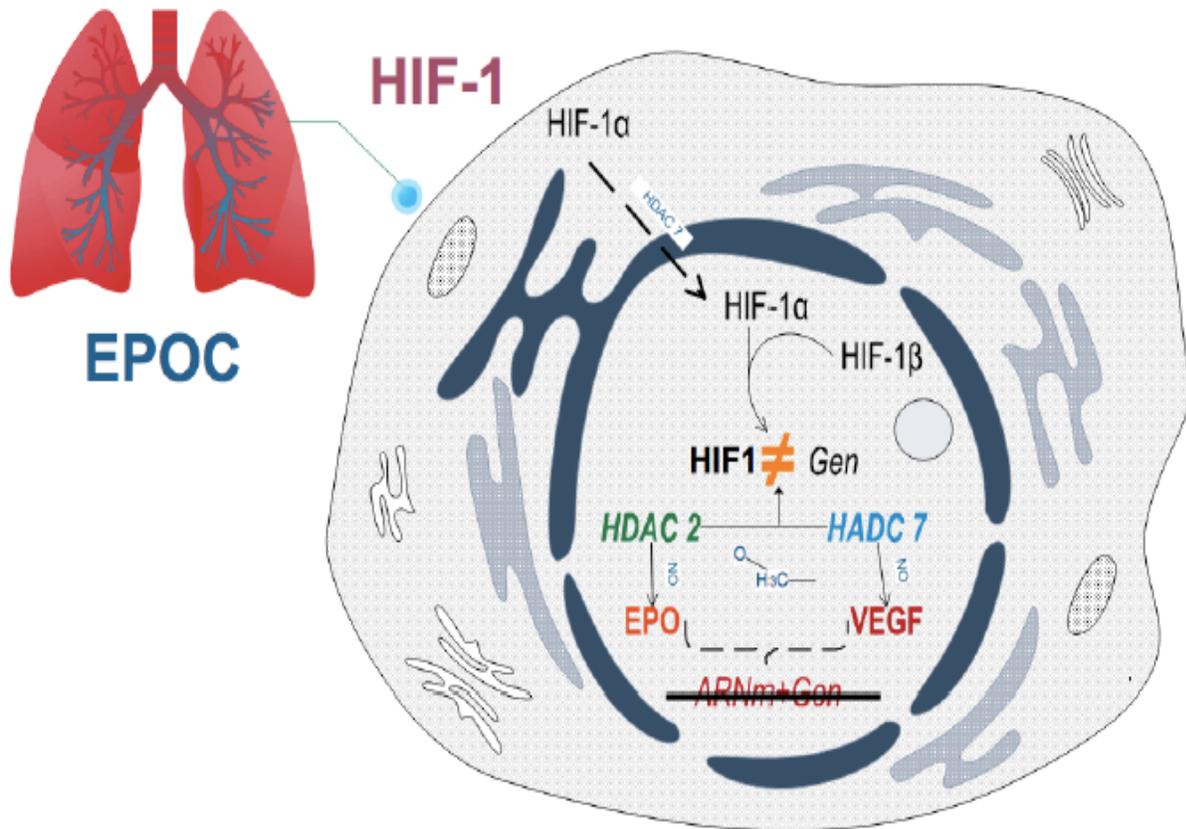
FC ppm:		FR rpm:		PA mm Hg:		SaO ₂ %:		T°:	
---------	--	---------	--	-----------	--	---------------------	--	-----	--

G. Anexo 7: Formato de asistencia a sesiones y control de signos vitales de ingreso y egreso a cada sesión

Sesión	Fecha	Signos vitales de ingreso							Signos vitales de ingreso							Firma del Paciente	Firma del Profesional
		FC	TA	SaO2	Fr	FC	TA	SaO2	Fr	FC	TA	SaO2	Fr				
1		FC	TA	SaO2	Fr	FC	TA	SaO2	Fr	FC	TA	SaO2	Fr				
2		FC	TA	SaO2	Fr	FC	TA	SaO2	Fr	FC	TA	SaO2	Fr				
3		FC	TA	SaO2	Fr	FC	TA	SaO2	Fr	FC	TA	SaO2	Fr				
4		FC	TA	SaO2	Fr	FC	TA	SaO2	Fr	FC	TA	SaO2	Fr				
5		FC	TA	SaO2	Fr	FC	TA	SaO2	Fr	FC	TA	SaO2	Fr				
6		FC	TA	SaO2	Fr	FC	TA	SaO2	Fr	FC	TA	SaO2	Fr				
7		FC	TA	SaO2	Fr	FC	TA	SaO2	Fr	FC	TA	SaO2	Fr				
8		FC	TA	SaO2	Fr	FC	TA	SaO2	Fr	FC	TA	SaO2	Fr				
9		FC	TA	SaO2	Fr	FC	TA	SaO2	Fr	FC	TA	SaO2	Fr				
10		FC	TA	SaO2	Fr	FC	TA	SaO2	Fr	FC	TA	SaO2	Fr				
11		FC	TA	SaO2	Fr	FC	TA	SaO2	Fr	FC	TA	SaO2	Fr				
12		FC	TA	SaO2	Fr	FC	TA	SaO2	Fr	FC	TA	SaO2	Fr				
13		FC	TA	SaO2	Fr	FC	TA	SaO2	Fr	FC	TA	SaO2	Fr				

14		FC		TA		SaO2		Fr		FC		TA		SaO2		Fr		
15		FC		TA		SaO2		Fr		FC		TA		SaO2		Fr		
16		FC		TA		SaO2		Fr		FC		TA		SaO2		Fr		
17		FC		TA		SaO2		Fr		FC		TA		SaO2		Fr		
18		FC		TA		SaO2		Fr		FC		TA		SaO2		Fr		
19		FC		TA		SaO2		Fr		FC		TA		SaO2		Fr		
20		FC		TA		SaO2		Fr		FC		TA		SaO2		Fr		
21		FC		TA		SaO2		Fr		FC		TA		SaO2		Fr		
22		FC		TA		SaO2		Fr		FC		TA		SaO2		Fr		
23		FC		TA		SaO2		Fr		FC		TA		SaO2		Fr		
24		FC		TA		SaO2		Fr		FC		TA		SaO2		Fr		

H. Anexo 8: Resumen gráfico de la revisión sistemática publicada



Bibliografía

Agustí A, Vogelmeier C, Faner R. COPD 2020: changes and challenges. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020;319(5):L879-83. DOI: 10.1152/ajplung.00429.2020.

Ahmed MS, Neyaz A, Aslami AN. Health-related quality of life of chronic obstructive pulmonary disease patients: Results from a community based cross-sectional study in Aligarh, Uttar Pradesh, India. *Lung India Off Organ Indian Chest Soc.* 2016;33(2):148-53. DOI: 10.4103/0970-2113.177438.

Ainslie PN, Lucas SJE, Burgess KR. Breathing and sleep at high altitude. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;188(3):233-56. DOI: 10.1016/j.resp.2013.05.020.

Albarrati AM, Gale NS, Munnery MM, Cockcroft JR, Shale DJ. Daily physical activity and related risk factors in COPD. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):60. DOI: 10.1186/s12890-020-1097-y.

Alexander JL, Phillips WT, Wagner CL. The Effect of Strength Training on Functional Fitness in Older Patients with Chronic Lung Disease Enrolled in Pulmonary Rehabilitation. *Rehabil Nurs.* 2008;33(3):91-7. DOI: 10.1002/j.2048-7940.2008.tb00211.x.

Alison JA, McKeough ZJ, Leung RWM, Holland AE, Hill K, Morris NR, et al. Oxygen compared to air during exercise training in COPD with exercise-induced desaturation. *Eur Respir J.* 2019;53(5):1802429. DOI: 10.1183/13993003.02429-2018.

Allardet-Servent J, Sicard G, Metz V, Chiche L. Benefits and risks of oxygen therapy during acute medical illness: Just a matter of dose! *Rev Médecine Interne.* 2019;40(10):670-6. DOI: 10.1016/j.revmed.2019.04.003.

Alqahtani JS, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Al Ghamdi SS, AlDraiwiesh IA, Alsulayyim AS, et al. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in COPD. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1070327. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1070327.

Ameln H, Gustafsson T, Sundberg CJ, Okamoto K, Jansson E, Poellinger L, et al.

Physiological activation of hypoxia inducible factor-1 in human skeletal muscle. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2005;19(8):1009-11. DOI: 10.1096/fj.04-2304fje.

Amin S, Abrazado M, Quinn M, Storer T, Tseng C, Cooper C. A controlled study of community-based exercise training in patients with moderate COPD. *BMC Pulm Med.* 2014;14:125. DOI: 10.1186 / 1471-2466-14-125

André S, Conde B, Fragoso E, Boléo-Tomé JP, Areias V, Cardoso J. COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmonology.* 2019;25(3):168-76. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2018.09.006.

Aprelikova O, Wood M, Tackett S, Chandramouli GVR, Barrett JC. Role of ETS transcription factors in the hypoxia-inducible factor-2 target gene selection. *Cancer Res.* 2006;66(11):5641-7. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3345.

Asensio-Cruz MI, Calero-Acuña C, Arellano-Orden E, Sánchez-López V, Caballero-Eraso C, Cejudo P, et al. Differences in Overexpression of Hypoxia-induced Transcription Factors and Associated Biomarkers in Three Different Types of Chronic Hypoxia. *Arcos Bronconeumol.* 2021;57(8):555-6. DOI: 10.1016/j.arbr.2020.11.019.

ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):211-77. DOI: 10.1164/rccm.167.2.211.

Azad P, Stobdan T, Zhou D, Hartley I, Akbari A, Bafna V, et al. High-altitude adaptation in humans: from genomics to integrative physiology. *J Mol Med (Berl).* 2017;95(12):1269-82. DOI: 10.1007/s00109-017-1584-7.

Barjaste A, Mirzaei B, Rahmani-nia F, Haghniyaz R, Brocherie F. Concomitant aerobic- and hypertrophy-related skeletal muscle cell signaling following blood flow-restricted walking. *Scie & Sports.* 2021;36(2):e51-8. DOI: 10.1016/j.scispo.2020.03.006.

Bellot G, Garcia-Medina R, Gounon P, Chiche J, Roux D, Pouysségur J, et al. Hypoxia-induced autophagy is mediated through hypoxia-inducible factor induction of BNIP3 and BNIP3L via their BH3 domains. *Mol Cell Biol.* 2009;29(10):2570-81. DOI: 10.1128/MCB.00166-09.

Boots AW, Haenen GRMM, Bast A. Oxidant metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl.* 2003;46:14s-27s. DOI: 10.1183/09031936.03.00000403a.

Boutou AK, Karrar S, Hopkinson NS, Polkey MI. Anemia and Survival in Chronic

Obstructive Pulmonary Disease: A Dichotomous rather than a Continuous Predictor. *Respiration*. 2013;85(2):126-31. DOI: 10.1159/000338792.

Brakema EA, Tabyshova A, Kasteleyn MJ, Molendijk E, van der Kleij RMJJ, van Boven JFM, et al. High COPD prevalence at high altitude: does household air pollution play a role? *Eur Respir J*. 2019;53(2):1801193. DOI: 10.1183/13993003.01193-2018.

Brunelle J, Bell E, Quesada N, Vercauteren K, Tiranti V, Zeviani M, et al. Oxygen sensing requires mitochondrial ROS but not oxidative phosphorylation. *Cell Metab*. 2005;1(6):409-14. DOI:10.1016/j.cmet.2005.05.002

Byers D. Linking VEGF Deficiency and IL-33 Upregulation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2019;61(5):550-551. DOI: 10.1165/rcmb.2019-0175ED.

Calik-Kutukcu E, Arikan H, Saglam M, Vardar-Yagli N, Oksuz C, Inal-Ince D, et al. Arm strength training improves activities of daily living and occupational performance in patients with COPD. *Clin Respir J*. 2017;11(6):820-32. DOI:10.1111/crj.12422

Camillo CA, Pitta F, Possani HV, Barbosa MVRA, Marques DSO, Cavalheri V, et al. Heart Rate Variability and Disease Characteristics in Patients with COPD. *Lung*. 2008;186(6):393-401. DOI: 10.1007/s00408-008-9105-7.

Carvalho da Silva MM, Arcuri JF, Pott H, Sentanin AC, Zorner Franco FJB, da Costa Trondoli LHP, et al. Health-Related Quality of Life and Daily Physical Activity Level in Patients with COPD- a Cluster Analysis. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2022;19(1):309-14. DOI: 10.1080/15412555.2022.2071244.

Chambellan A, Chailleux E, Similowski T, ANTADIR Observatory Group. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest*. 2005;128(3):1201-8. DOI: 10.1378/cofre.128.3.1201.

Chen LJ, Xu W, Li YP, Ma LT, Zhang HF, Huang XB, et al. Lycium barbarum Polysaccharide Inhibited Hypoxia-Inducible Factor 1 in COPD Patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1997-2004. DOI: 10.2147/COPD.S254172.

Chen WL, Chen GY, Kuo CD. Hypoxemia and autonomic nervous dysfunction in patients

with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*. 2006;100(9):1547-53. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.01.006.

Chen Y rong, Dai A guo, Hu R cheng, Kong C chu. [The expression of hypoxia-inducible factor-1 α and its hydroxylases in pulmonary arteries of patient with chronic obstructive pulmonary disease]. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2012;28(3):234-8. PMID: 22860423.

Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, Putcha N. Chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*. 2022;399(10342):2227-42. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00470-6.

Clímaco DCS, Lustosa TC, Silva MV de FP, Lins-Filho OL, Rodrigues VK, Oliveira-Neto L de AP de, et al. Sleep quality in COPD patients: correlation with disease severity and health status. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. 2022;48(3):e20210340.

Comorbilidades en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:11-5. DOI: 10.36416/1806-3756/e20210340.

Constantin D, Menon M, Houchen-Wolloff L, Morgan M, Singh S, Greenhaff P, et al. Skeletal muscle molecular responses to resistance training and dietary supplementation in COPD. *Thorax*. 2013;68(7):625-33. DOI:10.1136/thoraxjnl-2012-202764

Cosio BG, Tsaprouni L, Ito K, Jazrawi E, Adcock IM, Barnes PJ. Theophylline restores histone deacetylase activity and steroid responses in COPD macrophages. *J Exp Med*. 2004;200(5):689-95. DOI: 10.1084/jem.20040416.

Couillard A. From muscle disuse to myopathy in COPD: potential contribution of oxidative stress. *Eur Respir J*. 2005;26(4):703-19. DOI: DOI: 10.1183/09031936.05.00139904.

Covey M, Collins E, Reynertson S, Dilling D. Resistance training as a preconditioning strategy for enhancing aerobic exercise training outcomes in COPD. *Respir Med*. 2014;108(8):1141-52. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.06.001

Dal Corso S, De Camargo AA, Izbicki M, Malaguti C, Nery LE. A symptom-limited incremental step test determines maximum physiological responses in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2013;107(12):1993-9. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.06.013.

Davidson R, Robertson J, Galea G, Maughan R. Hematological changes associated with marathon running. *Int J Sports Med.* 1987;8(1):19-25. DOI:10.1055/s-2008-1025634

De Brandt J, Spruit MA, Hansen D, Franssen FM, Derave W, Sillen MJ, et al. Changes in lower limb muscle function and muscle mass following exercise-based interventions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A review of the English-language literature. *Chron Respir Dis.* 2018;15(2):182-219. DOI:10.1177/1479972317709642.

Desplanches D, Hoppeler H, Linossier MT, Denis C, Claassen H, Dormois D, et al. Effects of training in normoxia and normobaric hypoxia on human muscle ultrastructure. *Pflugers Arch.* 1993;425(3-4):263-7. DOI: 10.1007/BF00374176.

Dickson D, Wilkinson R, Noakes T. Effects of ultra-marathon training and racing on hematologic parameters and serum ferritin levels in well-trained athletes. *Int J Sports Med.* 1982;3(2):111-7. DOI:10.1055/s-2008-1026073

Diggle P, editor. *Analysis of longitudinal data.* Second Paperback Edition. Oxford: Oxford University Press; 2013. 379 p. (Oxford statistical science series).

Drevytska T, Gavenauskas B, Drozdovska S, Nosar V, Dosenko V, Mankovska I. HIF-3 α mRNA expression changes in different tissues and their role in adaptation to intermittent hypoxia and physical exercise. *Pathophysiology.* 2012;19(3):205-14. DOI: 10.1016/j.pathophys.2012.06.002.

Dziembowska I, Wójcik M, Bukowski J, Żekanowska E. Physical Training Increases Erythroferrone Levels in Men. *Biology.* 2021;10(11):1215. DOI: 10.3390/biology10111215.

Echave J, Comeche L, Cosio B, Soler J, Garcia R, Ribera X. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. Related to disease severity? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:1307-14. DOI: 10.2147/COPD.S71849

Echevarria C, Steer J, Wason J, Bourke S. Oxygen therapy and inpatient mortality in COPD exacerbation. *Emerg Med J.* 2021;38(3):170-7. DOI: 10.1136/emered-2019-209257.

Elkhateeb N, Elhadidi A, Masood H, Mohammed A. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2015;64(2):359-69. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2015.03.001

Ertan Yazar E, Niksarlioglu EY, Yigitbas B, Bayraktaroglu M. How to Utilize CAT and mMRC Scores to Assess Symptom Status of Patients with COPD in Clinical Practice? *Medeni Med J.* 2022;37(2):173-9. DOI: 10.4274/MMJ.galenos.2022.06787.

Formenti F, Constantin-Teodosiu D, Emmanuel Y, Cheeseman J, Dorrington KL, Edwards LM, et al. Regulation of human metabolism by hypoxia-inducible factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(28):12722-7. DOI: 10.1073/pnas.1002339107.

Fu X, Zhang F. Role of the HIF-1 signaling pathway in chronic obstructive pulmonary disease. *Experimental and Therapeutic Medicin.* 2018. DOI:10.3892/etm.2018.6785

Furian M, Flueck D, Latshang TD, Scheiwiller PM, Segitz SD, Mueller-Mottet S, et al. Exercise performance and symptoms in lowlanders with COPD ascending to moderate altitude: randomized trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3529-38. DOI: 10.2147/COPD.S173039.

Furian M, Hartmann SE, Latshang TD, Flueck D, Murer C, Scheiwiller PM, et al. Exercise Performance of Lowlanders with COPD at 2,590 m: Data from a Randomized Trial. *Respiration.* 2018;95(6):422-32. DOI: 10.1159/000486450.

Garrod R, Ansley P, Canavan J, Jewell A. Exercise and the inflammatory response in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)—Does training confer anti-inflammatory properties in COPD? *Medical Hypotheses.* 2007;68(2):291-8. DOI: 10.1016/j.mehy.2006.07.028.

Gaudel C, Schwartz C, Giordano C, Abumrad NA, Grimaldi PA. Pharmacological activation of PPAR β promotes rapid and calcineurin-dependent fiber remodeling and angiogenesis in mouse skeletal muscle. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 2008;295(2):E297-304. DOI: 10.1152/ajpendo.00581.2007.

Gavin TP. Basal and exercise-induced regulation of skeletal muscle capillarization. *Exerc Sport Sci Rev.* 2009;37(2):86-92. DOI: 10.1097/JES.0b013e31819c2e9b.

Gennari FJ. *Trastornos acidobásicos y su tratamiento.* Buenos Aires: Journal; 2010.

Georges T, Le Blanc C, Ferreol S, Menu P, Dauty M, Fouasson-Chailloux A. Effects of Altitude on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Risks and Care. *Life.* 2021;11(8):798. DOI: 10.3390/life11080798.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2023 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Disponible en: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>

Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Inc. The Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD (GOLD). GOLD; 2023. file:///Users/apple/Downloads/GOLD-2023-ver-1.2-7Jan2023_WMV.pdf

Gosker HR, Hesselink MKC, Duimel H, Ward KA, Schols AMWJ. Reduced mitochondrial density in the vastus lateralis muscle of patients with COPD. *Eur Resp J*. 2007;30(1):73-9. DOI: 10.1183/09031936.00146906.

Gu D, Andreev K, E. Dupre M, United Nations Population Division, New York, USA, Department of Population Health Sciences & Department of Sociology, Duke University, North Carolina, USA. Major Trends in Population Growth Around the World. *China CDC Weekly*. 2021;3(28):604-13. DOI: 10.46234/ccdcw2021.160.

Günther B, Morgado E. *Fisiopatología humana*. Santiago; Buenos Aires: Mediterráneo; 2007.

Guo Y, Gosker HR, Schols AMWJ, Kapchinsky S, Bourbeau J, Sandri M, et al. Autophagy in Locomotor Muscles of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(11):1313-20. DOI: 10.1164/rccm.201304-0732OC.

Guo Y, Xing Z, Shan G, Janssens JP, Sun T, Chai D, et al. Prevalence and Risk Factors for COPD at High Altitude: A Large Cross-Sectional Survey of Subjects Living Between 2,100–4,700 m Above Sea Level. *Front Med*. 2020;7:581763. DOI: 10.3389/fmed.2020.581763.

Gustafsson T, Puntschart A, Kaijser L, Jansson E, Sundberg CJ. Exercise-induced expression of angiogenesis-related transcription and growth factors in human skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1999;276(2):H679-685. DOI: 10.1152/ajpheart.1999.276.2.H679.

Guyton AC. *Textbook of medical physiology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 1991. 1014 p.

Guzy RD, Hoyos B, Robin E, Chen H, Liu L, Mansfield KD, et al. Mitochondrial complex III is required for hypoxia-induced ROS production and cellular oxygen sensing. *Cell Metab*. 2005;1(6):401-8. DOI: 10.1016/j.cmet.2005.05.001.

Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, Singh D, Anzueto A, Martinez FJ, et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(1):24-36. DOI: 10.1164/rccm.202009-3533SO.

Hanrahan JP, Grogan DR, Baumgartner RA, Wilson A, Cheng H, Zimetbaum PJ, et al. Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): occurrence frequency and the effect of treatment with the inhaled long-acting beta2-agonists arformoterol and salmeterol. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(6):319-28. DOI: 10.1097/MD.0b013e31818fcc02.

Höpfl G, Ogunshola O, Gassmann M. Hypoxia and high altitude. The molecular response. *Adv Exp Med Biol*. 2003;543:89-115. DOI: 10.1007/978-1-4419-8997-0_7.

Hoppeler H, Vogt M. Muscle tissue adaptations to hypoxia. *J Exp Biol*. 2001;204(Pt 18):3133-9. DOI: 10.1242/jeb.204.18.3133.

Hu M, Lin W. Effects of Exercise Training on Red Blood Cell Production: Implications for Anemia. *Acta Haematol*. 2012;127(3):156-64. DOI: 10.1159/000335620.

Iepsen U, Munch G, Rugbjerg M, Rinnov A, Zacho M, Mortensen S, et al. Effect of endurance versus resistance training on quadriceps muscle dysfunction in COPD: a pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2659-69. DOI:10.2147/COPD.S114351

Ito K, Ito M, Elliott W, Cosio B, Caramori G, Kon O, et al. Decreased Histone Deacetylase Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(19):1967-76. DOI: 10.1056/NEJMoa041892

Jaitovich A, Barreiro E. Skeletal Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. What We Know and Can Do for Our Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(2):175-86. DOI: 10.1164/rccm.201710-2140CI.

Jatta K, Eliason G, Portela-Gomes GM, Grimelius L, Caro O, Nilholm L, et al. Overexpression of von Hippel-Lindau protein in skeletal muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Pathol*. 2009;62(1):70-6. DOI: 10.1136/jcp.2008.057190.

Jelkmann W. Erythropoietin. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(9):832-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03345232>

Jobin J, Maltais F, Doyon JF, LeBlanc P, Simard PM, Simard AA, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Capillarity and Fiber-Type Characteristics of Skeletal Muscle: *J Cardio Reha.* 1998;18(6):432-7. DOI: 10.1097/00008483-199811000-00005.

Kamura T, Sato S, Iwai K, Czyzyk-Krzeska M, Conaway R, Conaway J. Activation of HIF1alpha ubiquitination by a reconstituted von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor complex. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(19):10430-5. DOI:10.1073/pnas.190332597

Kamura T, Sato S, Iwai K, Czyzyk-Krzeska M, Conaway RC, Conaway JW. Activation of HIF1alpha ubiquitination by a reconstituted von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor complex. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(19):10430-5. DOI: 10.1073/pnas.190332597.

Kanazawa H, Asai K, Hirata K, Yoshikawa J. Possible effects of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med.* 2003;114(5):354-8. DOI: 10.1016/s0002-9343(02)01562-0.

Karnati S, Seimetz M, Kleefeldt F, Sonawane A, Madhusudhan T, Bachhuka A, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Cardiovascular System: Vascular Repair and Regeneration as a Therapeutic Target. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:649512. DOI: 10.3389/fcvm.2021.649512.

Kasper DL. *Harrison principios de medicina interna.* Aravaca, Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España; 2015.

Kaur M, Chandel J, Malik J, Naura AS. Particulate matter in COPD pathogenesis: an overview. *Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc Al.* 2022;71(7-8):797-815. DOI: 10.1007/s00011-022-01594-y.

Kelchtermans J, Chang X, March ME, Mentch F, Sleiman PMA, Hakonarson H. HIF-1 α Pulmonary Phenotype Wide Association Study Unveils a Link to Inflammatory Airway Conditions. *Front Genet.* 2021;12:756645. DOI: 10.3389/fgene.2021.756645.

Kim J whan, Tchernyshyov I, Semenza GL, Dang CV. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab.* 2006;3(3):177-85. DOI: 10.1016/j.cmet.2006.02.002.

Kolb TM, Hassoun PM. Right Ventricular Dysfunction in Chronic Lung Disease.

Cardiology Clinics. 2012;30(2):243-56. DOI: 10.1016/j.ccl.2012.03.005.

Kollert F, Tippelt A, Muller C, Jorres R, Porzelius C, Pfeifer M, et al. Hemoglobin levels above anemia thresholds are maximally predictive for long-term survival in COPD with chronic respiratory failure. *Respir Care*. 2013;58(7):1204-12. DOI: 10.4187/respcare.01961

Kraus RM, Stallings HW, Yeager RC, Gavin TP. Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men. *J Appl Physiol* (1985). 2004;96(4):1445-50. DOI: 10.1152/japppfisiol.01031.2003.

Kumar P, Prabhakar NR. Peripheral chemoreceptors: function and plasticity of the carotid body. *Compr Physiol*. 2012;2(1):141-219. DOI: 10.1002/cphy.c100069.

Langhammer B, Stanghelle JK. The Senior Fitness Test. *J Physiother*. julio de 2015;61(3):163. DOI: 10.1016/j.jphys.2015.04.001.

Lee JW, Ko J, Ju C, Eltzschig HK. Hypoxia signaling in human diseases and therapeutic targets. *Exp Mol Med*. 2019;51(6):1-13. DOI: 10.1038/s12276-019-0235-1.

Lee S, Hwang H, Hsu P, Chuang T, Liu C, Wu L. Whole-genome methylation profiling from PBMCs in acute-exacerbation COPD patients with good and poor responses to corticosteroid treatment. *Genomics*. 2019;111(6):1381-1386 DOI:10.1097/ FPC.0000000000000325.

Lee SW, Hwang HH, Hsu PWC, Chuang TY, Liu CW, Wu LSH. Whole-genome methylation profiling from PBMCs in acute-exacerbation COPD patients with good and poor responses to corticosteroid treatment. *Genomics*. 2018. DOI: 10.1016/j.ygeno.2018.09.010.

Li J, Zhao P, Tian Y, Li K, Zhang L, Guan Q, et al. The Anti-Inflammatory Effect of a Combination of Five Compounds From Five Chinese Herbal Medicines Used in the Treatment of COPD. *Front Pharmacol*. 2021;12:709702. DOI: 10.3389/fphar.2021.709702.

Li L, Huang H, Song J, Yu Y, Jia Y, Wang Y, et al. Network Meta-Analysis of the Effects of Different Types of Traditional Chinese Exercises on Pulmonary Function, Endurance Capacity and Quality of Life in Patients With COPD. *Front Med*. 2022;9:806025. DOI: 10.3389/fmed.2022.806025.

Lijnen P, Hespel P, Fagard R, Lysens R, Vanden Eynde E, Goris M, et al. Indicators of cell breakdown in plasma of men during and after a marathon race. *Int J Sports Med*. 1988;9(2):108-13.

DOI: 10.1055/s-2007-1024989

Lindholm ME, Fischer H, Poellinger L, Johnson RS, Gustafsson T, Sundberg CJ, et al. Negative regulation of HIF in skeletal muscle of elite endurance athletes: a tentative mechanism promoting oxidative metabolism. *Am J of Physio-Reg, Inte and Com Phys.* 2014;307(3):R248-55. DOI: 10.1152/ajpregu.00036.2013.

Lindholm ME, Rundqvist H. Skeletal muscle hypoxia-inducible factor-1 and exercise: Skeletal muscle hypoxia-inducible factor-1 and exercise. *Exp Physiol.* 2016;101(1):28-32. DOI: 10.1113/EP085318.

Lisboa B. C, Borzone T. G, Díaz P. O. Hiperinflación pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Importancia funcional y clínica. *Rev Chil Enfermedades Respir.* 2004;20(1). DOI: 73482004000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=en

Lundby C, Gassmann M, Pilegaard H. Regular endurance training reduces the exercise induced HIF-1 α and HIF-2 α mRNA expression in human skeletal muscle in normoxic conditions. *Eur J Appl Physiol.* 2006;96(4):363-9. DOI:10.1007/s00421-005-0085-5

Maddocks M, Nolan CM, Man WDC. Simple functional tests in COPD: stand up and be counted! *Eur Respir J.* 2017;49(3):1700104. DOI: 10.1183/13993003.00104-2017.

Mahon PC, Hirota K, Semenza GL. FIH-1: a novel protein that interacts with HIF-1 α and VHL to mediate repression of HIF-1 transcriptional activity. *Genes Dev.* 2001;15(20):2675-86. DOI: 10.1101/gad.924501.

Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update on Limb Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(9):e15-62. DOI: 10.1164/rccm.201402-0373ST.

Manalo D, Rowan A, Lavoie T, Natarajan L, Kelly B, Ye S. Transcriptional regulation of vascular endothelial cell responses to hypoxia by HIF-1. *Blood.* 2005;105(2):659-69. DOI:10.1182/sangre-2004-07-2958

Manier G, Castaing Y. Influence of Cardiac Output on Oxygen Exchange in Acute Pulmonary Embolism. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(1):130-6. DOI: 10.1164/ajrccm/145.1.130.

Marillier M, Bernard AC, Vergès S, Neder JA. Locomotor Muscles in COPD: The Rationale for Rehabilitative Exercise Training. *Front Physiol.* 2020;10:1590. DOI: 10.3389/fphys.2019.01590.

Mason S, Howlett R, Kim M, Olfert I, Hogan M, McNulty W. Loss of skeletal muscle HIF-1 α results in altered exercise endurance. *PLoS Biol.* 2004;2(10):e288. DOI:10.1371/journal.pbio.0020288

Maxwell P, Wiesener M, Chang G, Clifford S, Vaux E, Cockman M. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature.* 1999;399(6733):271-5. DOI: 10.1038/20459

McGettrick AF, O'Neill LAJ. The Role of HIF in Immunity and Inflammation. *Cell Metabolism.* octubre de 2020;32(4):524-36. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.08.002.

Migueles JH, Cadenas-Sanchez C, Ekelund U, Delisle Nyström C, Mora-Gonzalez J, Löf M, et al. Accelerometer Data Collection and Processing Criteria to Assess Physical Activity and Other Outcomes: A Systematic Review and Practical Considerations. *Sports Med Auckl NZ.* 2017;47(9):1821-45. DOI: 10.1007/s40279-017-0716-0.

Mizuno S, Bogaard HJ, Gomez-Arroyo J, Alhussaini A, Kraskauskas D, Cool CD, et al. MicroRNA-199a-5p is associated with hypoxia-inducible factor-1 α expression in lungs from patients with COPD. *Chest.* 2012;142(3):663-72. DOI: 10.1378/chest.11-2746.

Mounier R, Pedersen B, Plomgaard P. Muscle-specific expression of hypoxia-inducible factor in human skeletal muscle. *Exp Physiol.* 2010;95(8):899-907. DOI: 10.1113/expphysiol.2010.052928

Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet.* 2017;390(10100):1151-210. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9.

Nicolás Pérez, Raúl Murillo¹, Carlos Pinzón¹, Gustavo Hernández. Smoking Attributable Costs of Lung Cancer, COPD, and AMI in Colombia (A PAHO Multicentric Project). *Rev Colomb Cancerol.* 2007;11(4):241-9.

O'Shea S, Taylor N, Paratz J. A predominantly home-based progressive resistance exercise program increases knee extensor strength in the short-term in people with chronic obstructive

pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Aust J Physiother.* 2007;53(4):229-37. DOI:10.1016/s0004-9514(07)70003-x

O'Shea S, Taylor N, Paratz J. Progressive resistance exercise improves muscle strength and may improve elements of performance of daily activities for people with COPD: a systematic review. *Chest.* 2009;136(5):1269-83. DOI: 10.1378/cofre.09-0029

O'Shea SD, Taylor NF, Paratz J. Peripheral muscle strength training in COPD: a systematic review. *Chest.* 2004;126(3):903-14. DOI: 10.1378/cofre.126.3.903.

O'Shea SD, Taylor NF, Paratz JD. A predominantly home-based progressive resistance exercise program increases knee extensor strength in the short-term in people with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Aust J Physiother.* 2007;53(4):229-37. DOI: 10.1016/s0004-9514(07)70003-x.

O'Shea SD, Taylor NF, Paratz JD. Progressive resistance exercise improves muscle strength and may improve elements of performance of daily activities for people with COPD: a systematic review. *Chest.* 2009;136(5):1269-83. DOI: 10.1378/cofre.09-0029.

Oh JY, Lee YS, Min KH, Hur GY, Lee SY, Kang KH, et al. Presence of lung cancer and high gender, age, and physiology score as predictors of acute exacerbation in combined pulmonary fibrosis and emphysema: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(31):e11683. DOI: 10.1097/MD.00000000000011683.

Organización Panamericana de la Salud. ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC) EN LAS AMÉRICAS OPS; Disponible en: [https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/EPOC-Factsheet-2014-ESP-\(3\).pdf](https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/EPOC-Factsheet-2014-ESP-(3).pdf)

Papandreou I, Cairns RA, Fontana L, Lim AL, Denko NC. HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption. *Cell Metab.* 2006;3(3):187-97. DOI: 10.1016/j.cmet.2006.01.012.

Pérez N, Murillo R, Pinzón C, Hernández G. Smoking Attributable Costs of Lung Cancer, COPD, and AMI in Colombia (A PAHO Multicentric Project). *Rev Col Can.* 2007;11(4):241-9.

Petborom P, Limsirisawat W, Tulatamakit S, Kulpraneet M, Rungruanghiranya S, Preedapornpakorn K. A study of hematologic disorders in patients with chronic obstructive

pulmonary disease. Monitoring airway disease. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.1292

Poto R, Loffredo S, Palestra F, Marone G, Patella V, Varricchi G. Angiogenesis, Lymphangiogenesis, and Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Few Certainties and Many Outstanding Questions. *Cells*. 2022;11(10):1720. DOI: 10.3390/cells11101720.

Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and Maladaptive Cardiorespiratory Responses to Continuous and Intermittent Hypoxia Mediated by Hypoxia-Inducible Factors 1 and 2. *Physiol Rev*. 2012;92(3):967-1003. DOI: 10.1152/physrev.00030.2011.

Raguso CA, Guinot SL, Janssens JP, Kayser B, Pichard C. Chronic hypoxia: common traits between chronic obstructive pulmonary disease and altitude. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004;7(4):411-7. DOI: 10.1097/01.mco.0000134372.78438.09.

Rahman I. Antioxidant therapies in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1(1):15-29. DOI: 10.2147/copd.2006.1.1.15.

Ramos EMC, de Toledo-Arruda AC, Fosco LC, Bonfim R, Bertolini GN, Guarnier FA, et al. The effects of elastic tubing-based resistance training compared with conventional resistance training in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *Clin Rehabil*. 2014;28(11):1096-106. DOI: 10.1177/0269215514527842.

Rezvani A, Masoompour SM, Azarpira N, Monjazez R, Akbarzadeh M, Salimi M, et al. Serum levels of erythropoietin in patients with chronic obstructive pulmonary disease and anemia. *Sci Rep*. 2023;13(1):6990. DOI: 10.1038/s41598-023-34290-w.

Robertson J, Maughan R, Davidson R. Changes in red cell density and related indices in response to distance running. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1988;57(2):264-9. DOI: 10.1007 / BF00640674

Rodak BF. Hematología: fundamentos y aplicaciones clínicas. Buenos Aires [etc.: Médica Panamericana; 2005.

Roux JC, Brismar H, Aperia A, Lagercrantz H. Developmental changes in HIF transcription factor in carotid body: relevance for O₂ sensing by chemoreceptors. *Pediatr Res*. 2005;58(1):53-7. DOI: 0031-3998/05/5801-0053.

Rutkowski S, Rutkowska A, Kiper P, Jastrzebski D, Rachenik H, Turolla A, et al. Virtual Reality Rehabilitation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:117-24. DOI: 10.2147/COPD.S223592.

Saey D, Lemire BB, Gagnon P, Bombardier É, Tupling AR, Debigaré R, et al. Quadriceps metabolism during constant workrate cycling exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol*. 2011;110(1):116-24. DOI: 10.1152/jappphysiol.00153.2010.

Saey, Gagnon P, Guenette J, Langer D, Laviolette L, Mainguy V, et al. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2014;187. DOI:10.2147/COPD.S38934.

Saldías F, Gassmann J, Canelo A, Díaz O. Variables clínicas y funcionales asociadas al riesgo de muerte en el seguimiento a largo plazo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Médica Chile*. 2018;146(4):422-32. DOI: 10.4067/s0034-98872018000400422.

Sarkar M, Rajta P, Khatana J. Anemia in Chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, pathogenesis, and potential impact. *Lung India*. 2015;32(2):142. DOI: 10.4103/0970-2113.152626.

Saunders RM, Biddle M, Amrani Y, Brightling CE. Stressed out - The role of oxidative stress in airway smooth muscle dysfunction in asthma and COPD. *Free Radic Biol Med*. 2022;185:97-119.

Sawyer A, Cavalheri V, Hill K. Effects of high intensity interval training on exercise capacity in people with chronic pulmonary conditions: a narrative review. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2020;12:22. DOI: 10.1186/s13102-020-00167

Schneider J, Lee Giesser I, Laux S, Brückner U, Schneider-Lauteren S. Comparative Assessment of CPET Versus Typical Work-related Activities in Women With and Without Mild COPD. *In Vivo*. 2019;33(1):115-24. DOI: 10.21873/invivo.11447.

Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340(mar23 1):c332-c332. DOI: DOI: 10.1136/bmj.c332.

Schwandt H, Heyduck B, Gunga H, Röcker L. Influence of prolonged physical exercise on

the erythropoietin concentration in blood. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1991;63(6):463-6. DOI: 10.1007 / BF00868079

Sekine Y, Ohashi K, Koh E, Yoshino I, Hata A. Impact of combined pulmonary fibrosis and emphysema on surgical complications and long-term survival in patients undergoing surgery for non-small-cell lung cancer. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;1261. DOI: 10.2147/COPD.S94119.

Semenza G, Wang G. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol*. 1992;12(12):5447-54. DOI: 10.1128 / mcb.12.12.5447

Semenza G. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) pathway. *Sci STKE*. 2007(407):cm8. DOI: DOI: 10.1126/pieza.4072007cm8.

Semenza G. Hypoxia-Inducible Factors in Physiology and Medicine. *Cell*. 2012;148(3):399-408. DOI:10.1016/j.cell.2012.01.021

Semenza GL, Agani F, Feldser D, Lyer N, Kotch L, Laughner E, et al. Hypoxia, HIF-1, and the Pathophysiology of Common Human Diseases. In: *Oxygen Sensing*, Lahiri S, Prabhakar NR, Forster RE, editors. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2002. DOI:10.1007/0-306-46825-5_12

Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol*. 1992;12(12):5447-54. DOI: 10.1128/mcb.12.12.5447.

Semenza GL. HIF-1 and human disease: one highly involved factor. *Genes Dev*. 15 de agosto de 2000;14(16):1983-91. DOI: 10.1101/gad.14.16.1983.

Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) pathway. *Sci STKE Signal Transduct Knowl Environ*. 2007;2007(407):cm8. DOI: DOI: 10.1126/pieza.4072007cm8.

Semenza GL. Hypoxia-Inducible Factors in Physiology and Medicine. *Cell*. 2012;148(3):399-408. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.021.

Semenza GL. Oxygen sensing, homeostasis, and disease. *N Engl J Med*. 2011;365(6):537-47. DOI: 10.1056/NEJMra1011165.

Şerifoğlu İ, Ulubay G. The methods other than spirometry in the early diagnosis of COPD.

Tuberk Ve Toraks. 2019;67(1):63-70. DOI: 10.5578/tt.68162.

Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, Natanek SA, Man WDC, Jackson A, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J*. 2010;36(1):81-8. DOI: 10.1183/09031936.00104909.

Shavro SA, Ezhilarasu P, Augustine J, Bechtel JJ, Christopher DJ. Correlation of health-related quality of life with other disease severity indices in Indian chronic obstructive pulmonary disease patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:291-6. DOI: 10.2147/COPD.S26405.

Shukla S, Walters E, Simpson J, Keely S, Wark P, O'Toole R. Hypoxia-inducible factor and bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2020;25(1):53-63. DOI:10.1111/resp.13722

Simoes DCM, Vogiatzis I. Can muscle protein metabolism be specifically targeted by exercise training in COPD? *J Thorac Dis*. 2018;10(S12):S1367-76. DOI: 10.21037/jtd.2018.02.67.

Spruit MA, Burtin C, De Boever P, Langer D, Vogiatzis I, Wouters EFM, et al. COPD and exercise: does it make a difference? *Breathe Sheff Engl*. 2016;12(2):e38-49. DOI: 10.1183/20734735.003916.

Stäubli M, Roessler B. The mean red cell volume in long distance runners. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1986;55(1):49-53. DOI:10.1007/BF00422892

Suda T, Takubo K, Semenza GL. Metabolic regulation of hematopoietic stem cells in the hypoxic niche. *Cell Stem Cell*. 2011;9(4):298-310. DOI: 10.1016/j.tal.2011.09.010.

Suhr F, Knuth S, Achtzehn S, Mester J, de Mares M. Acute Exhaustive Exercise under Normoxic and Normobaric Hypoxic Conditions Differentially Regulates Angiogenic Biomarkers in Humans. *Med Kaunas*. 2021;57(7):727. DOI: 10.3390/medicina57070727.

Sundberg CJ. Exercise and training during graded leg ischaemia in healthy man with special reference to effects on skeletal muscle. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1994;615:1-50. PMID: 8140900.

Tao H, Luo W, Pei H, Zhu S, Zhang M, Chen B, et al. [Expression and significance of hypoxia-inducible factor-1 α in patients with chronic obstructive pulmonary disease and smokers with normal lung function]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2014;30(8):852-5. PMID:

25108440.

To M, Yamamura S, Akashi K, Charron CE, Haruki K, Barnes PJ, et al. Defect of adaptation to hypoxia in patients with COPD due to reduction of histone deacetylase 7. *Chest*. 2012;141(5):1233-42. DOI:10.1378/chest.11-1536

Topalovic M, Exadaktylos V, Decramer M, Berckmans D, Troosters T, Janssens W. Using dynamics of forced expiration to identify COPD where conventional criteria for the FEV₁/FVC ratio do not match. *Respirol Carlton Vic*. 2015;20(6):925-31. DOI: 10.1111/resp.12540.

Trompetero A, Cristancho E, Benavides W, Mancera E, Ramos D. Efectos de la exposición a la altura sobre los indicadores de la eritropoyesis y el metabolismo del hierro. *Rev Fac Med*. 2015;63(4):717-25. DOI: 10.15446/revfacmed.v63.n4.50188

Troosters T, Probst VS, Crul T, Pitta F, Gayan-Ramirez G, Decramer M, et al. Resistance training prevents deterioration in quadriceps muscle function during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(10):1072-7. DOI: 10.1164/rccm.200908-1203OC.

Tsantes A, Papadimitriou S, Tassiopoulos S, Bonovas S, Paterakis G, Meletis I, et al. Red cell macrocytosis in hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2004;98(11):1117-23. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.04.002

van Antwerpen L, Theron AJ, Myer MS, Richards GA, Wolmarans L, Booysen U, et al. Cigarette smoke-mediated oxidant stress, phagocytes, vitamin C, vitamin E, and tissue injury. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;686:53-65. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb39153.x.

van den Borst B, Slot IGM, Hellwig VACV, Vosse BAH, Kelders MCJM, Barreiro E, et al. Loss of quadriceps muscle oxidative phenotype and decreased endurance in patients with mild-to-moderate COPD. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2013;114(9):1319-28. DOI: 10.3390/ijms24076454.

Van Der Vlist J, Janssen TWJ. The Potential Anti-Inflammatory Effect of Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 2010;79(2):160-74. DOI: 10.1159/000233264.

Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD

executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(4):347-65. DOI: 10.1164/rccm.201204-0596PP.

Villamil W. Métodos de medición de la capacidad aeróbica y la fuerza muscular en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un ambiente intrahospitalario. *Movimiento Científico.* 2018;11(2):55-62. DOI:10.33881/2011-7191.mct.11202

Villamil-Parra W, Cristancho-Mejía É, Torrella JR, Mancera-Soto EM. Factor 1 inducible por hipoxia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica: respuestas epigenéticas al ejercicio físico. Revisión sistemática. *Fisioterapia.* 2021;S0211563821001334. DOI: 10.1016/j.ft.2021.10.002.

Villelabetia-Jaureguizar K, Díaz-Buschmann I, Vaquerizo-García E, Castillo-Martin J, Mahillo Fernandez I, Abeytua-Jiménez M. Protocolo Bruce: errores habituales en la evaluación de la capacidad funcional y en el diseño de un entrenamiento físico en cardiopatía isquémica. *Rehabilitación.* 2013;47(3):162-9. DOI: 10.1016/j.rh.2013.03.008.

Vogiatis I, Nanas S, Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. 2002;20(1):12-22. DOI: 10.1183/09031936.02.01152001

Wang J, Bai C, Zhang Z, Chen O. The relationship between dyspnea-related kinesiphobia and physical activity in people with COPD: Cross-sectional survey and mediated moderation analysis. *Heart Lung.* 2023;59:95-101. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2023.02.007.

Wang J, Li X, Lei S, Zhang D, Zhang S, Zhang H, et al. Risk of dementia or cognitive impairment in COPD patients: A meta-analysis of cohort studies. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:962562. DOI: 10.3389/fnagi.2022.962562.

Watier T, Mj Sanchez A. Micro-RNAs, Exercise and Cellular Plasticity in Humans: The Impact of Dietary Factors and Hypoxia. *Microna.* 2017;6(2):110-24. DOI: 10.2174/2211536606666170519133144.

Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H. Extrapulmonary Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Physical Activity: A Cross-sectional Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(7):743-51. DOI: 10.1164/rccm.200707-1011OC.

Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med.* 2005;352(10):1011-23. DOI: 10.1056/NEJMra041809.

Williams RS, Neuffer PD. Regulation of Gene Expression in Skeletal Muscle by Contractile Activity. En: Terjung R, editor. *Comprehensive Physiology* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2011. DOI:10.1002/cphy.cp120125

Xu Y rui, Wang A long, Li Y qing. Hypoxia-inducible factor 1-alpha is a driving mechanism linking chronic obstructive pulmonary disease to lung cancer. *Front Oncol.* 2022;12:984525. DOI: 10.3389/fonc.2022.984525.

Yang F, Wang Y, Yang C, Hu H, Xiong Z. Mobile health applications in self-management of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of their efficacy. *BMC Pulm Med.* 2018];18(1). DOI: 10.1186/s12890-018-0671-z

Yasuo M, Mizuno S, Kraskauskas D, Bogaard H, Natarajan R, Cool C, et al. Hypoxia inducible factor-1 α in human emphysema lung tissue. *Eur Respir J.* 2011;37(4):775-83. DOI:10.1183/09031936.00022910

Yogeswaran A, Kuhnert S, Gall H, Faber M, Krauss E, Rako ZA, et al. Relevance of Cor Pulmonale in COPD With and Without Pulmonary Hypertension: A Retrospective Cohort Study. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:826369. DOI: 10.3389/fcvm.2022.826369.

Zakharchuk N, Nevzorova V, Chertok V, Khairzamanova T. Hypoxia-Inducible Factor-1 α State in COPD modeling by the method of chronic smoking. *Mol path fun gen.* DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA2390

Zhang H, Bosch-Marce M, Shimoda LA, Tan YS, Baek JH, Wesley JB, et al. Mitochondrial autophagy is an HIF-1-dependent adaptive metabolic response to hypoxia. *J Biol Chem.* 2008;283(16):10892-903. DOI: 10.1074/jbc.M800102200.

Zhang H, Gao P, Fukuda R, Kumar G, Krishnamachary B, Zeller KI, et al. HIF-1 Inhibits Mitochondrial Biogenesis and Cellular Respiration in VHL-Deficient Renal Cell Carcinoma by Repression of C-MYC Activity. *Cancer Cell.* 2007;11(5):407-20. DOI:10.1016/j.ccr.2007.04.001.

Zhang J, DeMeo DL, Silverman EK, Make BJ, Wade RC, Wells JM, et al. Secondary polycythemia in chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):235. DOI: 10.1186/s12890-021-01585-5.