



---

**Universidad de Valladolid**

**FACULTAD DE FISIOTERAPIA DE SORIA**

**Grado en Fisioterapia**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

Síndrome de Noonan asociado a  
alteraciones cardiopulmonares: revisión  
y tratamiento

Realizado por: Elena del Pino Arcos

Tutora: Alicia Gonzalo Ruiz

Soria, 6 de Junio del 2016

## ÍNDICE

1- Resumen.....	2
2- Introducción.....	3
2.1.- Definición de Síndrome de Noonan.....	3
2.2.- Epidemiología.....	3
2.3- Etiopatogenia “causas genéticas”.....	3
2.4- Clínica-sintomatología.....	4
2.5- Diagnóstico.....	12
2.5.1- Clínica-historia familiar.....	12
2.5.2- Métodos de análisis molecular: tests genéticos.....	13
2.5.3- Secuenciación de nueva generación dirigida.....	14
2.5.4- Ultrasonidos en fetos.....	15
2.5.5. Diagnóstico diferencial.....	15
2.6- Tratamiento.....	17
2.7- Evolución.....	18
3- Justificación y objetivos.....	18
3.1- Objetivo general.....	19
3.2- Objetivos específicos.....	19
4- Metodología.....	19
5- Resultados y discusión.....	25
6- Conclusiones.....	41
7- Bibliografía.....	42
8-Anexos.....	46

## 1- RESUMEN

El Síndrome de Noonan es una enfermedad genética, con una alta variabilidad. Presenta rasgos característicos como son los signos faciales, la baja estatura y los problemas cardiopulmonares, entre otros. El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión para entender esta enfermedad y que nos permita conocer las diferentes técnicas que se usan en la rehabilitación cardiopulmonar en pacientes con Síndrome de Noonan.

Para ello, se realizó una búsqueda en la base de datos Medline, además de la utilización de artículos y guías de manejo clínico que no aparecen en la base de datos por carecer de índice de impacto.

Los resultados muestran que el tratamiento cardiopulmonar en pacientes con Síndrome de Noonan no difiere del realizado en la población con alteraciones cardiopulmonares no asociadas al Síndrome de Noonan, siendo pilares fundamentales del mismo una buena evaluación y seguimiento y la realización de programas de ejercicio aeróbico controlados.

En conclusión, aunque las técnicas que se aplican en el tratamiento de las complicaciones cardiopulmonares que presentan los pacientes con Síndrome de Noonan muestran resultados muy positivos sobre la respuesta al ejercicio y la mejora de la disnea y la calidad de vida en general, se considera que son necesarios más estudios sobre algunos de los protocolos utilizados.

**Palabras clave:** niños, Síndrome de Noonan, rehabilitación cardiopulmonar.

## **2- INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN**

### **2.1- Definición Síndrome de Noonan**

El síndrome de Noonan es una enfermedad autosómica dominante, multisistémica y con variabilidad en su expresión (aunque con una alta proporción de casos esporádicos debidos a mutaciones *de novo*<sup>1</sup>. Se caracteriza, entre otros signos clínicos, por rasgos faciales distintivos (orejas de implantación baja y rotadas posteriormente, ojos separados y caídos con pliegues epicánticos, ptosis...<sup>2</sup>), retraso en el crecimiento, baja estatura, malformaciones cardíacas y renales, problemas linfáticos y de coagulación sanguínea...<sup>3</sup>

### **2.2- Epidemiología**

Su prevalencia es de 1 en 1000-2500<sup>3</sup>. No hay distinciones de raza y sexo<sup>4</sup>. De acuerdo con el trabajo de Robert et. al<sup>3</sup> el síndrome de Noonan fue descrito por primera vez por Jacqueline Noonan en el año 1963, quien presento 9 pacientes con estenosis de la válvula pulmonar, baja estatura, moderada discapacidad intelectual, ptosis, criptorquidia y malformaciones esqueléticas<sup>3</sup>.

### **2.3- Etiopatogenia “Causas Genéticas”**

El Síndrome de Noonan es genéticamente heterogéneo<sup>1</sup>. El gen se encuentra localizado en el cromosoma 12q22 y se hereda de forma autosómica dominante, con una expresividad muy variable<sup>5</sup>. Las mutaciones que se han identificado son en los genes PTPN11, SOS1, RIT1, RAF1, KRAS, BRAF, NRAS y RIT1 en el 41%, 11%, 5%, 5%, 1%, 0.8% y 0,2% de los casos respectivamente<sup>6</sup>.

Las mutaciones que causan el Síndrome de Noonan alteran la vía de señalización intracelular RAS-MAPK (vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos), provocando una “ganancia de función”<sup>7</sup>.

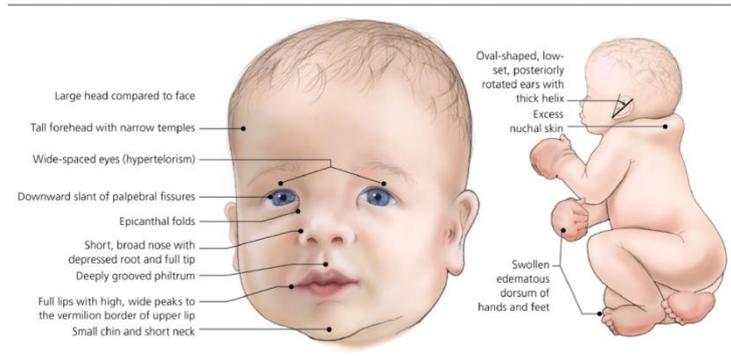
## 2.4- Clínica-sintomatología

### A) Características faciales

Las alteraciones faciales son una característica clínica clave<sup>2</sup> (tabla1):

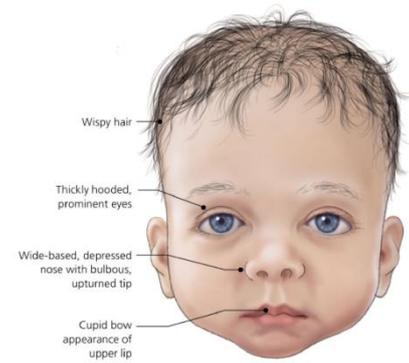
- En el neonato: frente alta, hipertelorismo con fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, orejas de implantación baja y cuello corto con exceso de piel nuchal.

(Figura 1)



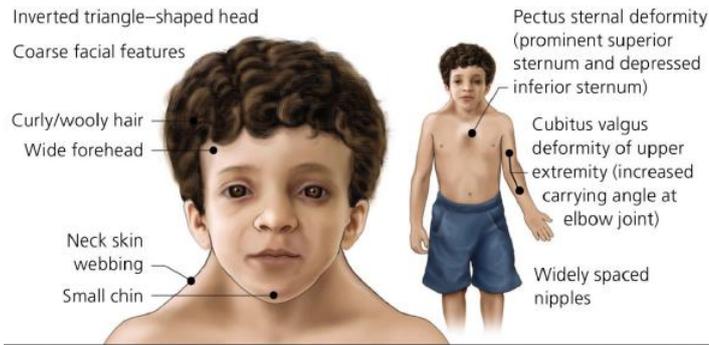
**Figura 1.** Neonato con Síndrome de Noonan. Bhambhani V. Am Fam Physician 2014 Jan 1;89(1):37-43.

- En el lactante: ojos prominentes, con fisuras palpebrales horizontales, hipertelorismo, y párpado superior caído. La nariz tiene la raíz deprimida, la base amplia y la punta bulbosa. (Figura 2)



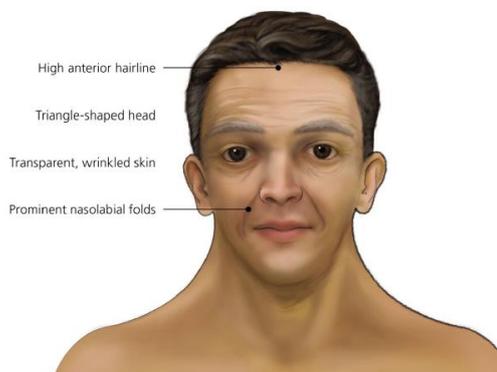
**Figura 2.** Síndrome de Noonan en el lactante. Bhambhani V. Am Fam Physician 2014 Jan 1;89(1):37-43

- En la infancia: déficit en la expresión facial.
- En la adolescencia: la forma de la cara es de un triángulo invertido. Los ojos son menos prominentes y las características más duras. El cuello se alarga, acentuando la prominencia del músculo trapecio. (Figura 3)



**Figura 3.** Niño/adolescente con Síndrome de Noonan. Bhambhani V. Am Fam Physician 2014 Jan 1;89(1):37-43

- En el adulto: pliegues nasolabiales prominentes y la piel parece transparente y arrugada. (Figura 4)



**Figura 4.** Adulto con Síndrome de Noonan. Bhambhani V. Am Fam Physician 2014 Jan 1;89(1):37-43

**Tabla 1.** Características faciales del Síndrome de Noonan por edad<sup>3</sup>.

	Fronte, cara, pelo	Ojos	Orejas	Nariz	Boca	Cuello
Neonato	Fronte alta, línea del pelo posterior baja	Hipertelorismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, pliegues epicánticos		Corta y ancha, raíz nasal deprimida, punta respingona	Surco nasolabial con ranuras profundas, picos amplios en el borde del labio superior, micrognatia	Piel nugal excesiva
Lactante (2-12 meses)	Cabeza grande y frente prominente	Hipertelorismo, ptosis o párpados gruesos		Corta, ancha, raíz nasal deprimida		
Niñez (1-12 años)	Características faciales toscas, cara alargada					
Adolescente (12-18 años)	Apariencia miopática			Puente alto y delgado		Cinchas de piel obvias
Edad adulta (más de 18 años)	Características faciales sutiles, piel delgada y transparente			Pliegue nasolabial prominente		
Todas las edades		Iris azul-verdoso, cejas arqueadas y con forma de diamante	De implantación baja, rotadas posteriormente y con hélices gruesas			

## **B) Problemas cardíacos y vasculares**

El Síndrome de Noonan cursa con problemas cardíacos en el 80-90% de los individuos que lo presentan<sup>8</sup>. Entre los signos cardíacos se encuentran, sobre todo, alteraciones en el electrocardiograma que a menudo muestra complejos QRS amplios, estenosis de la válvula pulmonar (50-60%), miocardiopatía hipertrófica (20%) y defectos del tabique auricular (6-10%)<sup>2</sup>. Además, con el Síndrome de Noonan se han asociado anormalidades cerebrovasculares, lo que sugiere que el compromiso vascular es importante<sup>8</sup>.

## **C) Crecimiento**

En un 80% de los pacientes entre los 2 y 4 años la altura media está por debajo del tercer percentil<sup>7</sup> y el crecimiento se puede prolongar hasta la segunda década de vida, estando la altura en el adulto dentro de los percentiles normales<sup>2</sup>.

## **D) Audición**

Aproximadamente el 10% de los individuos afectados tienen déficits auditivos en el espectro de baja frecuencia y el 25% tienen déficits en el espectro de alta frecuencia. Además, se han identificado anormalidades estructurales del oído interno<sup>3</sup>.

## **E) Alteraciones en la coagulación sanguínea**

Las anormalidades sanguíneas más frecuentes son hemorragias causadas por defectos en la coagulación<sup>3</sup>. Estudios recientes muestran que un tercio de los individuos con Síndrome de Noonan tienen uno o más defectos de la coagulación<sup>2</sup>.

## **F) Anomalías prenatales**

Las anomalías prenatales más comunes entre los pacientes con Síndrome de Noonan incluyen hidrotórax, aumento de la translucencia nuchal, polihidramnios y prueba del triple suero materno anormal<sup>4</sup>.

## **G) Psicología**

De acuerdo con el reciente estudio publicado por Allanson et al. en el 2016<sup>2</sup>, Noonan en 2005 describió en estos niños problemas psicológicos como depresión, abuso ocasional de sustancias y trastorno bipolar. El estudio de Verhoeven et. al.<sup>9</sup> identificó ansiedad, ataques de pánico, introversión social, poca seguridad en sí mismo y dificultades en identificar y expresar sentimientos y emociones (alexitimia). Así mismo, en la edad adulta pueden presentar problemas de atención, organización de tareas, madurez psicosocial y alexitimia<sup>2</sup>.

## **H) Problemas genitourinarios**

La anomalía genital más común es la criptorquidia en un 50% de los casos, y el 50% de los varones presenta infertilidad<sup>7</sup>. Un 11% de los individuos con Síndrome de Noonan presentan alteraciones renales<sup>2</sup>.

En pacientes con Síndrome de Noonan hay un retraso en la pubertad y el 40-50% de los hombres que han sufrido criptorquidia bilateral son infértiles en la edad adulta<sup>3</sup>.

En el estudio de Ankaberg-Lindgren (2011) la mayoría de los niños incluidos tenían testículos pequeños que, frecuentemente, progresaron a su tamaño normal en la edad adulta<sup>10</sup>. En cuanto a las hormonas reproductoras, sus niveles eran normales antes de la pubertad, aumentando durante la misma en el caso del estradiol, hormona luteinizante, foliculoestimulante y testosterona y disminuyendo para la hormona inhibina-B y la antimülleriana (AMH). El declive en la concentración de AMH e inhibina-B en adultos indica que las células de Sertoli o la función de las células germinales se deteriora progresivamente provocando disfunción gonadal masculina y futura fertilidad reducida<sup>10</sup>.

## **I) Clínica neurológica**

Los potenciales desórdenes neurológicos que han sido descritos en el Síndrome de Noonan son epilepsia, craneosinostosis, hidrocefalia y malformación de Arnold Chiari<sup>11</sup>.

A nivel cognitivo, el 25% de los niños en edad escolar tienen dificultades de aprendizaje y el 10-15% requieren educación especial<sup>2</sup>, mientras que la mayoría de los adultos diagnosticados de este síndrome, tienen una inteligencia normal<sup>4</sup>. Las dificultades en el lenguaje también son más comunes que en la población en general, y están asociados con un alto riesgo de dificultades de lectura, ortografía y dificultades en el procesamiento de la información<sup>11</sup>. También se han descrito alteraciones del humor y dificultades en la comunicación e interacción social, especialmente en la percepción emocional de uno mismo y de otras personas<sup>3</sup>.

Respecto a la atención y memoria ejecutiva, el estudio de Pierpont et. al. (2014) indica que los niños con Síndrome de Noonan tienen más problemas que el grupo control en la memoria de trabajo y la auto-evaluación. Además, sugieren que, las dificultades de atención que se suelen dar en el Síndrome de Noonan no siempre están acompañadas por déficits intelectuales<sup>12</sup>.

Además, alrededor del 50% de los niños en edad escolar presentan desórdenes en el desarrollo de la coordinación motora, lo cual está correlacionado con la función intelectual verbal y no verbal<sup>2</sup>.

## **J) Anormalidades linfáticas**

Las anormalidades linfáticas pueden presentarse prenatales y/o postnatales<sup>2</sup>. El linfedema periférico, ocurre en el 20% de los casos y puede desarrollarse en niños, adolescentes o adultos. Problemas menos comunes, entre otros, son: hydrops fetalis, linfangiectasias, derrames quilosos e hipoplasia de los vasos linfáticos<sup>3</sup>.

## **K) Problemas estructurales**

Aproximadamente el 30% de los niños tienen deformidad de la columna. También presentan, entre otras, deformidades torácicas (pectus carinatum superior y pectus excavatum inferior), cubitus valgus y genu valgo<sup>3</sup>.

## L) Alteraciones tegumentarias

Problemas en la piel son relativamente comunes, particularmente queratosis en regiones amplias y en la cara<sup>2</sup>. Suele presentarse también pigmentación anormal (nevus múltiple, puntos café con leche, lentigo...)<sup>3</sup>.

Quaio et. al. en el trabajo publicado en el año 2013, indican que un 93% de pacientes presentaron al menos un problema tegumentario. Las alteraciones tegumentarias más frecuentes fueron xeroderma (46%), fotosensitividad (29%), pérdida excesiva de pelo (24%), úlceras orales recurrentes (22%), nevus (17%), pliegues palmares y plantares profundos (12%), hiperqueratosis folicular (12%), hiperqueratosis palmoplantar (10%), manchas café con leche (10%), y cejas escasas (7%)<sup>13</sup>. (Figura 5)



**Figura 5:** alteraciones tegumentarias descritas por Quaio et al.<sup>13</sup> A y B) Paciente con Síndrome de Noonan y mutación en SHOC2, que presenta pelo fino y calvicie prematura. C) un paciente con mutación en PTPN11 que presenta encanecimiento prematuro del pelo. D) Un paciente con síndrome cardio-facio-cutáneo, cejas escasas e hiperqueratosis folicular. E) un paciente con Síndrome de Noonan que presenta puntos café con leche y pectus excavatum. F y G) un paciente con Síndrome de Noonan, papilomas nasales y pliegues plantares marcados. H) paciente con síndrome cardio-facio-cutáneo e hiperqueratosis plantar. Quaio CR. Clinics (Sao Paulo) 2013;68(8):1079-1083.

### **M) Dificultades en la alimentación**

La mayoría de los niños con Síndrome de Noonan tienen dificultades en la alimentación, lo que puede llevar a un retraso en el desarrollo. Entre los problemas más comunes se han descrito: succión deficiente, tiempo de alimentación prolongado, reflujo gastroesofágico y vómitos recurrentes. Estos problemas se resuelven en la mayoría de los niños afectados a los 15 meses<sup>3</sup>.

### **N) Problemas óseos**

Choudry et. al. en niños con Síndrome de Noonan encontraron una disminución en el contenido y la densidad mineral ósea comparándolos con niños control de la misma edad, género, altura y etnia. Sin embargo, los marcadores metabólicos fueron normales<sup>14</sup>.

### **O) Cáncer**

Los niños con Síndrome de Noonan tienen un riesgo ocho veces mayor de desarrollar cáncer que aquellos sin él<sup>2</sup>, siendo los más frecuentes leucemia mielomonocítica juvenil y leucemia linfoblástica aguda<sup>15</sup>. También se han descrito tumores sólidos, como el rhabdomyosarcoma y neuroblastoma<sup>2</sup>.

### **P) Manifestaciones oculares**

Hasta el 95% de los individuos afectados presentan al menos una patología ocular incluyendo estrabismo, errores refractarios, ambliopía o nistagmo. Dos tercios de los pacientes desarrollan anomalías de la cámara anterior incluyendo cataratas. Cambios del fondo del ojo ocurren en el 20% de los pacientes<sup>3</sup>.

### **Q) Manifestaciones orales**

Los descubrimientos orales más frecuentes son micrognatia, arco palatino alto, maloclusión, dientes impactados, lesiones de células gigantes y anomalías en los incisivos laterales. Estos pueden ocasionar dificultades de alimentación y problemas de crecimiento facial<sup>16</sup>.

## 2.5- Diagnóstico

### 2.5.1. Clínica-historia familiar

En la evaluación inicial es indispensable realizar una buena historia clínica, prestando especial importancia al interrogatorio sobre enfermedades genéticas<sup>7</sup>. Como se ha indicado anteriormente, aunque muchos individuos con Síndrome de Noonan tienen una variante *de novo*, en el 30-75% de los casos se detecta un padre afectado. Por tanto, es conveniente evaluar ambos padres, buscando características típicas del Síndrome de Noonan y realizar test moleculares si se conoce la variante patogénica del individuo afectado<sup>2</sup>.

El diagnóstico clínico del Síndrome de Noonan se basa en la asociación de signos clínicos, entre otros<sup>2</sup>:

- Características faciales: orejas de implantación baja y rotadas posteriormente, ojos frecuentemente separados y caídos, y ptosis.
- Baja estatura.
- Defectos cardíacos congénitos, sobre todo estenosis de la válvula pulmonar, defectos del tabique auricular y/o miocardiopatía hipertrófica.
- Moderado retraso en el desarrollo psicomotriz.
- Pectus carinatum superior y pectus excavatum inferior.
- Criptorquidia en hombres.
- Otros: defectos de la coagulación y displasias linfáticas.

La clasificación del Síndrome de Noonan de Van der Burgt es un método basado en criterios mayores y menores, en la que el diagnóstico será definitivo si cumple<sup>7</sup>:

- Facies típicas + otro signo mayor o facies típicas + 2 signos menores
- Facies sugestivas + 2 signos mayores o facies sugestiva + 3 signos menores.

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos para el Síndrome de Noonan según la clasificación de Van der Burgt<sup>7</sup>.

Características	Mayores	Menores
<b>Facie</b>	Facie típica	Facie sugestiva
<b>Cardíaco</b>	Estenosis de la válvula pulmonar, miocardiopatía hipertrófica y/o resultados electrocardiográficos típicos del Síndrome de Noonan	Otro defecto
<b>Talla</b>	Talla menor al percentil 3	Talla menor al percentil 10
<b>Tórax</b>	Pectum carinatum/excavatum	Tórax ancho
<b>Historia familiar</b>	Pariente de primer grado con Síndrome de Noonan	Pariente de primer grado con Síndrome de Noonan sugestivo
<b>Otro</b>	Todos los siguientes: retraso mental, criptorquidia y displasia linfática	Alguno de los siguientes: retraso mental, criptorquidea y displasia linfática

### 2.5.2- Métodos de análisis molecular: tests genéticos

Es necesaria la evaluación por un genetista para determinar el diagnóstico del Síndrome de Noonan<sup>7</sup>. Los test moleculares genéticos pueden confirmar el 70% de los casos y son muy importantes para el asesoramiento genético y el manejo clínico<sup>4</sup>, además de proporcionar un diagnóstico diferencial con síndromes parecidos al Síndrome de Noonan<sup>3</sup>. Sin embargo, como todavía se desconocen todos los genes responsables del Síndrome de Noonan, un fallo al identificar la mutación no excluye el diagnóstico<sup>1</sup>.

El análisis molecular incluye<sup>2</sup>:

- Paneles multi-genes: es el test de elección. Como el fenotipo se superpone al del síndrome cardio-facio-cutáneo y al de Costello, la mayoría de los paneles incluyen también los genes para estos.
- Test de un único gen: se puede considerar su uso si el test con panel no es factible, aunque es más caro que este.

- Test genómicos más exhaustivos: Se debe considerar su uso si los dos métodos anteriores no son capaces de confirmar el diagnóstico.

Se han establecido relaciones genotipo-fenotipo clínicamente relevantes<sup>1</sup> (tabla 3).

**Tabla 3:** correlación entre el genotipo y el fenotipo en el Síndrome de Noonan. El tanto por ciento indica la proporción de pacientes que padecen esa mutación<sup>3</sup>.

	Cardiovascular	Crecimiento	Desarrollo	Pelo y piel	Otras
PTPN11 (50%)	Más estenosis pulmonar, menos miocardiopatía hipertrófica y defectos del tabique auricular	Más baja estatura, menor concentración de IGF1	Pacientes con mutaciones en N308D y N308S no tienen discapacidad intelectual o muy leve		Más diátesis hemorrágica y leucemia mielomonocita juvenil
SOS1 (10%)	Menos defectos del tabique auricular	Menos baja estatura	Menos discapacidad intelectual y retrasos en el lenguaje	Similares al síndrome cardio-facio-cutáneo	
RAF1 (10%)	Más miocardiopatía hipertrófica			Más nevos, lentigos y puntos café con leche	
KRAS (< 2%)			Más retraso cognitivo severo	Similares a las del síndrome cardio-facio-cutáneo	

### 2.5.3. Secuenciación de nueva generación dirigida

El método más usado hasta el momento para realizar test moleculares es la secuenciación Sanger. Sin embargo, Lepri et al.<sup>17</sup> en el estudio publicado en 2014 indican que el principal test debería ser la secuenciación de nueva generación dirigida debido a una ganancia de tiempo y menor coste, a la vez que mantiene la calidad de los resultados. Además, permite con un alto

estándar en términos de cobertura y calidad, y una detección temprana de mutaciones raras en otros genes de la vía RAS-MAPK, lo que es importante para un diagnóstico temprano<sup>17</sup>.

#### **2.5.4- Ultrasonidos en fetos**

Se recomiendan tests prenatales para PTPN11, KRAS y RAF1 (y de BRAF y MAP2K1 si es posible) en embarazos con un aumento de la translucencia nucal y, al menos, uno de los siguientes signos clínicos: alteraciones cardíacas, polihidramnios, hydrops fetalis, anomalías renales, sacos linfáticos yugulares distendidos, hidrotórax, higroma quístico y ascitis<sup>18</sup>.

En fetos con cromosomas normales, entre 1-3% de los casos con Síndrome de Noonan se diagnostica con edema nucal en el primer trimestre y hasta en el 10% de los casos con higroma quístico en el segundo trimestre<sup>3</sup>.

#### **2.5.5- Diagnóstico diferencial**

El estudio de Roberts et al.<sup>3</sup> indica que el diagnóstico diferencial del Síndrome de Noonan se tiene que realizar con el síndrome cardio-facio-cutáneo, el síndrome de Costello y el síndrome de Turner.

##### **A) Síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC)**

Es el que más características comparte con el Síndrome de Noonan, especialmente en niños y jóvenes. La discapacidad intelectual es normalmente más severa, los problemas dérmicos son más llamativos, los problemas gastrointestinales más severos y duraderos, y la diátesis hemorrágica es rara. La apariencia facial tiende a ser tosca y se ve más frecuentemente dolicocefalia<sup>2</sup>. Como hay casos que están en la frontera entre este síndrome y el Síndrome de Noonan se debate si es una entidad aparte o una variante extrema del Síndrome de Noonan<sup>1</sup>.

## B) Síndrome de Costello

Este síndrome comparte características tanto con el Síndrome de Noonan como con el Síndrome CFC, anteriormente indicado. Los pacientes con el síndrome de Costello tienen un peso elevado al nacer y crecimiento retrasado, características faciales dismórficas y anomalías de la piel similares a las del Síndrome de Noonan, discapacidad intelectual moderada, flexión o desviación cubital de la muñeca y los dedos, y anomalías cardíacas (sobre todo estenosis pulmonar y miocardiopatía hipertrófica). Los niños con el síndrome de Costello son propensos a algunos tipos de cáncer, incluyendo rhabdomioma, neuroblastoma y carcinoma de vejiga<sup>3</sup>. (Figura 6)



**Figura 6.** Dimorfismo fácil en el síndrome cardio-facio-cutáneo (primera y segunda línea) y el síndrome de Costello (última línea). Tartaglia M. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011 Feb;25(1):161-179.

## C) Síndrome de Turner

El síndrome de Turner ocurre solo en niñas y es causado por la pérdida de un cromosoma sexual. El fenotipo de las niñas con síndrome de Turner se solapa en ciertos aspectos con el de las niñas con Síndrome de Noonan: ojos separados e inclinados hacia abajo, cuello corto y tórax en forma de escudo<sup>3</sup>. Las anomalías renales son más comunes, el retraso en el

desarrollo menos frecuente<sup>2</sup> y, además, tienen típicamente lesiones en el lado izquierdo del corazón (al contrario que en el Síndrome de Noonan, donde suelen estar en el lado derecho), no tienen desarrollo puberal o está detenido y presentan disgenesia gonadal<sup>3</sup>.

## **2.6- Tratamiento:**

Lo ideal es contar con atención multidisciplinaria, centrando el tratamiento en los problemas que se presentan<sup>7</sup>. Los defectos cardíacos y la baja estatura son las causas más comunes por las que los pacientes con Síndrome de Noonan requieren atención médica. El manejo clínico se centra en el seguimiento y tratamiento de los síntomas<sup>1</sup>.

Las anomalías cardiovasculares se tratan como en la población en general. Las discapacidades en el desarrollo se tratan con programas de intervención temprana y estrategias de educación individualizada. El tratamiento para las anomalías hemorrágicas se lleva a cabo guiado por el conocimiento de la deficiencia específica<sup>2</sup>.

### **2.6.1- Guías de manejo clínico**

Estas guías pretenden proporcionar recomendaciones claras y basadas en la evidencia para el manejo de pacientes con Síndrome de Noonan. Se les dan a personas con la enfermedad y a sus médicos, tanto de atención primaria como especialistas. Estas guías diseñan los requisitos necesarios en un formato claro y accesible para cualquiera involucrado en el cuidado de un individuo con Síndrome de Noonan<sup>19</sup>.

### **2.6.2- Hormona del crecimiento**

El retraso en el crecimiento se hace evidente en la infancia temprana y aún más evidente durante la segunda década de vida<sup>20</sup>. El uso de la hormona del crecimiento todavía es un tema controvertido<sup>3</sup>, y el resultado depende del

inicio de la pubertad y del tratamiento, de la duración del tratamiento y/o de la sensibilidad a la hormona del crecimiento<sup>2</sup>.

Es recomendable que la terapia comience años antes de la pubertad, ya que estos pacientes sufren un estímulo retardado de crecimiento puberal, el cual puede causar parte de la mejora observada en la altura. Aunque si se han visto ciertos efectos positivos y ninguna reacción adversa, faltan ensayos controlados sobre la calidad de esta terapia y no hay suficiente evidencia científica para recomendarla en niños con Síndrome de Noonan<sup>16</sup>.

### **2.6.3-Tratamiento fisioterápico**

La fisioterapia trata algunas de las patologías que aparecen en el Síndrome de Noonan, como pueden ser deformidades estructurales (escoliosis, cubitus valgus...), retraso en el desarrollo psicomotriz o afecciones cardíacas y pulmonares. En este último caso, aunque el tratamiento en un alto porcentaje acaba siendo quirúrgico, el fisioterapeuta debería estar presente tanto en el pre- como en el post-operatorio<sup>19</sup>.

## **2.7- Evolución**

Los datos sobre seguimientos a largo plazo son escasos. El mayor estudio fue el realizado por Shaw et al. en el 2007, estudio citado frecuentemente por otros autores, en el que la tasa de mortalidad fue del 9%, a la edad de 61<sup>3</sup>.

Las dificultades de alimentación en la infancia causaron retraso en el lenguaje y en el rendimiento escolar. Un tercio de los pacientes con estenosis pulmonar necesitan cirugía<sup>3</sup>. La morbimortalidad de estos pacientes depende de la severidad de la cardiopatía congénita que presentan<sup>7</sup>.

## **3- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

De acuerdo con lo descrito en el apartado anterior, el Síndrome de Noonan es una enfermedad autosómica dominante, con afectación, entre otros, del sistema neurológico, cardiopulmonar y alteraciones en la psicomotricidad. De

las afecciones clínicas que presentan estos pacientes, las más importantes son las cardiopulmonares, cuyo tratamiento, según distintos autores indicados anteriormente, es fundamentalmente quirúrgico. Sin embargo, se considera que el tratamiento fisioterapéutico tendría que tener un papel importante en estos pacientes. En este sentido, se plantea este trabajo con el

### **3.1.-Objetivo general**

Realizar una revisión sobre el Síndrome de Noonan y las complicaciones asociadas al mismo.

### **3.2- Objetivos específicos**

3.2.1. Analizar las alteraciones cardiopulmonares asociadas al Síndrome de Noonan.

3.2.2. Analizar los métodos usados para evaluar las alteraciones cardiopulmonares en el Síndrome de Noonan.

3.3.3. Analizar que técnicas de rehabilitación se utilizan para el tratamiento de estas alteraciones.

## **4- METODOLOGÍA**

Con el fin de realizar este trabajo se han planteado dos búsquedas bibliográficas diferentes. Por un lado, los estudios sobre el Síndrome de Noonan en general y, en segundo lugar, sobre el tratamiento de las alteraciones cardiopulmonares asociadas al mismo, objetivo fundamental de este trabajo.

La primera búsqueda (específica sobre el Síndrome de Noonan) se ha realizado en las bases de datos Medline, Biblioteca Cochrane y PEDro. Los artículos (12) encontrados en estas dos últimas, fueron descartados por haber sido previamente seleccionados en Medline. Además de esto se ha recurrido a la consulta de artículos (1) científicos encontrados en Google Académico, puesto que se trataban de artículos con relevancia para esta revisión y que no han tenido el suficiente índice de impacto para ser publicados en las bases de datos indicadas. Así como en casos muy concretos, artículos (3) encontrados

en las referencias bibliográficas de otros autores por su interés para este estudio.

En primer lugar se realizó una búsqueda preliminar para obtener información acerca del Síndrome de Noonan, introduciendo los términos indicados (tabla 4).

**Tabla 4.** Términos usados en la primera búsqueda bibliográfica (específica del Síndrome de Noonan).

Inglés	Español
Noonan Syndrome	Síndrome de Noonan
Clinical features	Características clínicas
Review	Revisión
Diagnosis	Diagnóstico
Cognitive function	Función cognitiva
Related disorder	Desordenes relacionados
Physiotherapy	Fisioterapia
Physical therapy	Terapia física/fisioterapia

El operador utilizado para unir las palabras claves fue “AND”. Las primeras búsquedas incluían las palabras Síndrome de Noonan y Physiotherapy/Physical therapy, y aún realizadas sin filtros, el número de trabajos encontrados fue escaso y sólo se seleccionó uno. A la vista de este resultado, se realizaron búsquedas sucesivas incluyendo las palabras indicadas en la tabla 4. Ante el amplio número de artículos encontrados sin filtros, se utilizaron los siguientes criterios de selección\*:

- A texto completo
- Publicados en los últimos cinco años
- Estudios realizados en humanos.

El número de artículos encontrados y seleccionados, tras la lectura de su resumen, se reflejan en la tabla 5.

**Tabla 5.** Primera búsqueda bibliográfica en Medline (específica del Síndrome de Noonan)

Búsqueda	Filtros	Artículos disponibles	Artículos seleccionados	Artículos finales	Fecha
Noonan Syndrome AND physiotherapy	Sin filtros	7	1	1	Marzo-mayo 2016
Noonan Syndrome AND physical therapy	Sin filtros	13	0	0	Marzo-mayo 2016
Noonan Syndrome AND clinical features	*	54	5	4	Marzo-mayo 2016
Noonan Syndrome AND review	*	64	4	4	Marzo-mayo 2016
Noonan Syndrome AND diagnosis	*	230	9	5	Marzo-mayo 2016
Noonan Syndrome AND related disorders	*	36	1	1	Marzo-mayo 2016
Noonan Syndrome AND cognitive fuction	*	6	1	1	Marzo-mayo 2016
<b>TOTAL</b>		410	21	16	

En segundo lugar se realizó una búsqueda enfocada hacia las alteraciones cardiopulmonares asociadas al Síndrome de Noonan, usando los siguientes filtros:

- A texto completo
- Realizados en humanos.
- Publicados en los últimos 5 años, límite que más tarde se amplió hasta los 10 últimos años, ya que excluía artículos importantes para conseguir los objetivos del trabajo. Excepcionalmente se seleccionaron 5 artículos de años anteriores por la importancia de los mismos en este estudio.

Esta segunda búsqueda se realizó de acuerdo al protocolo descrito en la primera, introduciendo los términos indicados en la tabla 6 y usando “AND” como operador:

**Tabla 6.** Términos usados en la segunda búsqueda bibliográfica (alteraciones cardiopulmonares asociadas al Síndrome de Noonan).

Inglés	Español
Noonan Syndrome	Síndrome de Noonan
Congenital cardiopulmonary disease	Enfermedad cardíaca congénita
Physical therapy	Terapia física/Fisioterapia
Hypertrophic cardiomyopathy	Miocardiopatía hipertrófica
Rehabilitation	Rehabilitación

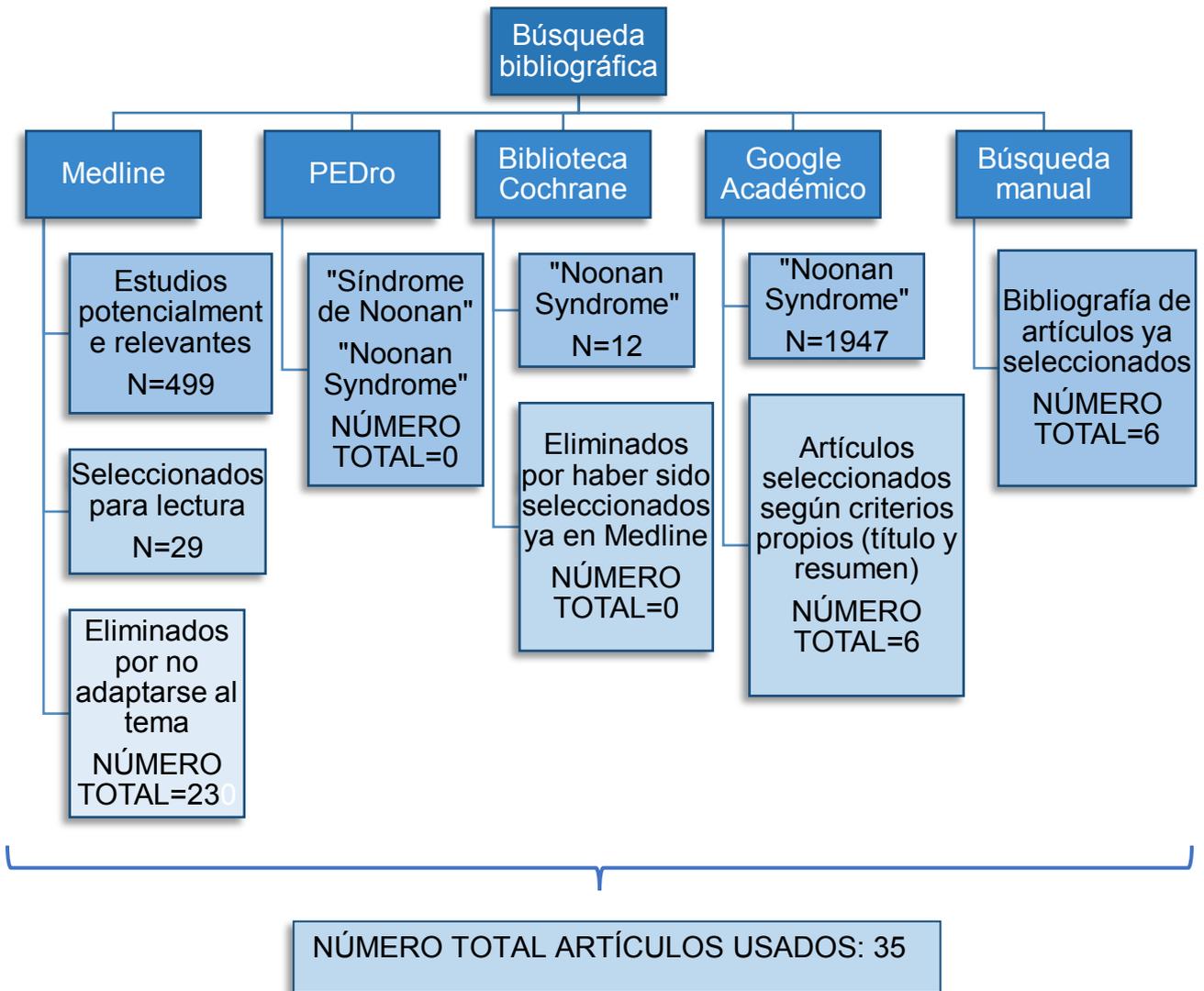
El número de artículos encontrados y seleccionados, tras la lectura de su resumen, se reflejan en la tabla 7. Así mismo, en esta tabla se incluyen cuatro artículos encontrados en Medline a partir de trabajos asociados a la primera búsqueda bibliográfica.

**Tabla 7.** Segunda búsqueda bibliográfica en Medline (alteraciones cardiopulmonares asociadas al Síndrome de Noonan)

Búsqueda	Filtros	Artículos disponibles	Artículos seleccionados	Artículos finales	Fecha
Búsqueda asociada al estudio sobre Noonan Syndrome AND physiotherapy	Humanos Texto completo	66	5	4	10/6/2016
Congenital cardiopulmonar y disease AND physical therapy	Humanos Texto completo	62	1	1	13/6/2016
Hypertrophic cardiomyopathy AND rehabilitation	Humanos Texto completo	26	2	2	13/6/2016
<b>TOTAL</b>		89	8	7	

Además de esto se ha recurrido a la consulta de artículos científicos encontrados en Google Académico (5), puesto que se trataban de artículos con relevancia para esta revisión y que no han tenido el suficiente índice de impacto para ser publicados en las bases de datos indicadas. Así como en casos muy concretos, artículos (3) encontrados en las referencias bibliográficas de otros autores por su interés para este estudio.

La revisión bibliográfica realizada se resume en el diagrama siguiente (figura 7):



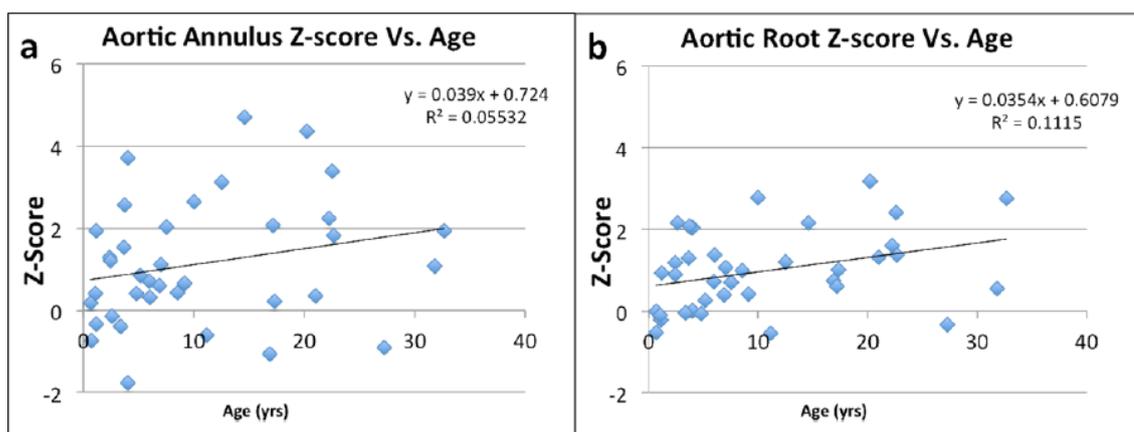
**Figura 7.** Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica completa realizada para llevar a cabo este trabajo.

Para organizar las referencias bibliográficas encontradas utilicé el gestor bibliográfico Refworks a fin de poder ordenar las referencias obtenidas.

## 5- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1. Síndrome de Noonan y alteraciones cardiopulmonares

Como se ha comentado, el Síndrome de Noonan cursa con problemas cardíacos en el 80-90% de los individuos que lo presentan<sup>8</sup>, siendo los más característicos estenosis de la válvula pulmonar (50-60%), miocardiopatía hipertrófica (20%) y defectos del tabique auricular (6-10%)<sup>2</sup> Así mismo, el trabajo de Cornwall et al. (2014) revelo una tendencia a la dilatación del anillo y la raíz aórtica a lo largo del tiempo<sup>8</sup> (figura 8) por lo que es muy importante un buen seguimiento de estos pacientes para identificar los problemas lo más precozmente posible, especialmente a partir de los 10 años ya que el riesgo de desarrollar una cardiopatía aumenta.



**Figura 8.** Gráfico de los valores del diámetro del anillo aórtico (a) y la raíz aórtica (b) versus la edad de los sujetos, medido mediante ecocardiograma. Cornwall et al. Am J Cardiol 2014 Jan 15;113(2):368-371.

El estudio de Nomura et al.<sup>21</sup> en el año 2000 describe el caso de un niño con Síndrome de Noonan y dilatación bilateral de la arteria coronaria, con hipertrofia asimétrica del tabique interventricular y dilatación bilateral de la porción proximal de la arteria coronaria. La hipertrofia miocárdica es un signo frecuente en el Síndrome de Noonan, pero no así la dilatación coronaria y, aún menos, bilateral, aunque en ocasiones no se manifiesta clínicamente, por lo que puede ser infravalorada<sup>21</sup>. Chinushi et al.<sup>22</sup> describen un caso similar al

anterior en el que concluyen que en pacientes con Síndrome de Noonan que presenten dilatación coronaria, además de hipertrofia miocárdica pueden existir factores adicionales.

## 5.2. Evolución y evaluación de las alteraciones cardiopulmonares en pacientes con Síndrome de Noonan

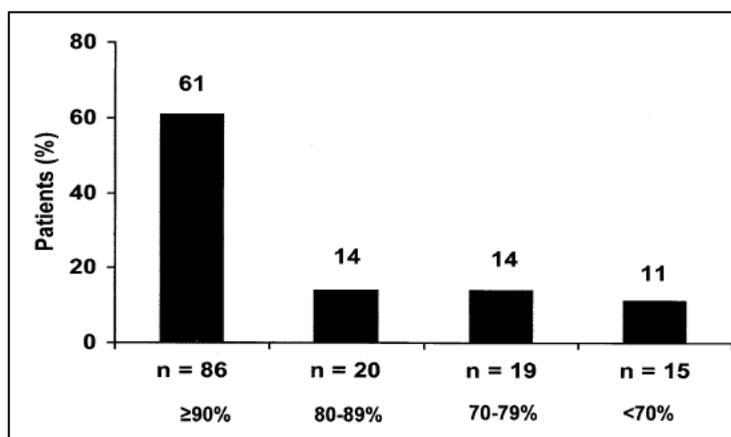
Las alteraciones cardiopulmonares van asociadas a la edad de los pacientes<sup>23</sup>. Mientras que la miocardiopatía hipertrófica en ambos ventrículos es relativamente común en lactantes con Síndrome de Noonan, no lo es en adultos, especialmente sin estar acompañada de una displasia de la válvula pulmonar o una displasia de varias válvulas (cardíacas y pulmonares)<sup>23</sup>. Hayashi et al.<sup>23</sup> en el año 2001 describieron el caso de un paciente adulto con Síndrome de Noonan asociado a miocardiopatía hipertrófica de ambos ventrículos (figura 9) y obstrucción de la salida de la arteria pulmonar. Según estos autores, la diferencia entre niños y adultos puede ser debida a que la obstrucción del tracto de salida de la arteria pulmonar en el ventrículo derecho disminuye con el crecimiento, lo que resulta en un aumento del mismo, y porque esta obstrucción predispone a niños con miocardiopatía hipertrófica a una muerte prematura<sup>23</sup>.



**Figura 9.** Sección transversal del corazón mediante resonancia magnética que muestra una hipertrofia de ambos ventrículos acompañada de hipertrofia asimétrica del tabique interventricular. Hayashi S. Jpn Circ J 2001 Feb;65(2):132-135.

Gabriel et al.<sup>24</sup> en el año 2002 publicaron un estudio en el que realizaron un seguimiento a pacientes con pequeños defectos del tabique interventricular que no requerían tratamiento quirúrgico (derivaciones en el electrocardiograma menores del 50%). El resultado de este estudio indicó que la mayoría de los

pacientes tras el período de seguimiento no presentaba sintomatología. El cierre espontáneo es una de las principales razones por las que pequeños defectos del tabique ventricular son tratados de forma conservadora. El éxito en el cierre espontáneo depende, entre otros factores, del tamaño, la localización del defecto y la edad de presentación<sup>24</sup> El estudio de Gabriel et al.<sup>24</sup> también indica que la mayoría de estos pacientes no deberían tener restricciones a la hora de realizar actividad física, ya que el test de ejercicio en cicloergómetro reflejó una capacidad media del 92% en más de la mitad de los pacientes estudiados<sup>24</sup>. (Figura 10)



**Figura 10.** Capacidad de ejercicio (en tanto por ciento) en 140 pacientes que se sometieron al test de ejercicio en cicloergómetro. Gabriel HM. J Am Coll Cardiol 2002 Mar 20;39(6):1066-1071

Una vez el paciente es derivado al fisioterapeuta, este debe realizar una evaluación funcional mediante test de resistencia al ejercicio, a partir de los cuales se desarrollara el tratamiento<sup>25-28</sup>.

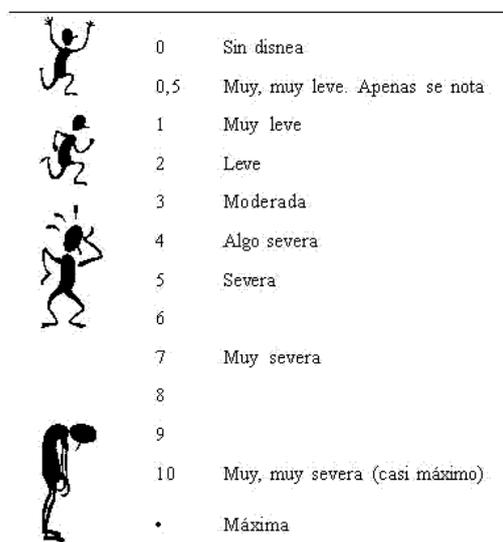
Para la valoración de las cardiopatías uno de los test más utilizados es el test de 6 minutos marcha<sup>28</sup> (tabla 8). Fue descrito por Guyatt en 1895 y actualmente es ampliamente usado para establecer los protocolos y analizar los resultados de la rehabilitación en las enfermedad cardiovasculares y pulmonares, ya que es muy fácil de realizar y bien aceptado por los pacientes<sup>28</sup>.

**Tabla 8.** Indicaciones para el uso del test 6 minutos marcha<sup>28</sup>.

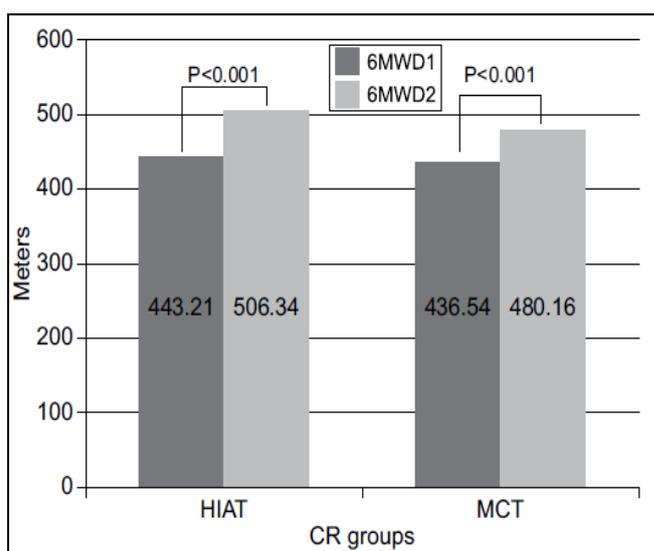
Antes y después del tratamiento de:
<ul style="list-style-type: none"><li>- Fallo cardíaco congestivo</li><li>- Cirugía para la reducción del pulmón</li><li>- Hipertensión pulmonar</li><li>- Rehabilitación pulmonar</li><li>- Terapia farmacológica en enfermedades pulmonares obstructivas crónicas</li><li>- Trasplante o resección del pulmón</li></ul>
Para medir el estado funcional en:
<ul style="list-style-type: none"><li>- Fallo cardíaco congestivo</li><li>- Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas</li><li>- Fibrosis quística</li><li>- Pacientes ancianos</li></ul>
Predicador de hospitalización o muerte en:
<ul style="list-style-type: none"><li>- Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas</li><li>- Fallo cardíaco congestivo</li><li>- Hipertensión pulmonar</li></ul>

Durante el test, la distancia en metros es la medida principal, aunque también se obtiene información adicional gracias a la presión sanguínea y el pulso, así como de la sensación del paciente de fatiga y disnea, valorada usando la escala de Borg<sup>28</sup> (figura 11).

**Figura 11.** Escala de disnea de Borg. Mónica Gutierrez. Revista chilena de enfermedades respiratorias 2002;18:182-188.



Por todo esto, el test de 6 minutos marcha es ampliamente usado para evaluar la capacidad funcional, el pronóstico y para medir la respuesta a diferentes intervenciones de rehabilitación cardíaca. De acuerdo a las guías de la American Thoracic Society, aquellos pacientes que recorren menos de 493m en este test al inicio del tratamiento tienen una capacidad física baja. La mínima ganancia significativa es de 43m y aquellos pacientes que recorren 493 m o menos tras el tratamiento, indica que este no ha sido efectivo y el paciente tiene una capacidad funcional limitada<sup>28</sup>. (Figura 12)



**Figura 12.** Distancia recorrida por dos grupos sometidos a rehabilitación cardíaca (CR) al principio y al final de la intervención. HIAT-Entrenamiento aeróbico interválico de alta intensidad. MCT-Entrenamiento continuo moderado. Jannis V. Papathanasiou. HJC 2012 24 Septiembre;54:126-130.

Otro test frecuentemente usado para evaluar la limitación funcional en pacientes con patologías cardíacas es el Cardiopulmonary Exercise Test (CPET)<sup>27</sup> (tabla 9). Guazzi et al.<sup>27</sup> en el 2009 compararon la validez clínica y de pronóstico de los dos test. Este estudio confirmó que el test de 6 minutos marcha es un test simple y de confianza para calificar la intolerancia al ejercicio en pacientes con fallo cardíaco, y se asemeja más a la capacidad de realizar actividades de la vida diaria que el test CPET. Sin embargo, no hay evidencia científica que apoye su uso como alternativa al test CPET, ya que éste requiere un esfuerzo máximo y proporciona datos importantes para poder establecer un pronóstico. Además, su análisis es importante para establecer correlaciones entre las alteraciones cardiopulmonares y los mecanismos que llevan a la limitación del ejercicio<sup>27</sup>.

**Tabla 9.** Indicaciones absolutas y relativas para el Cardiopulmonary Exercise Test<sup>25</sup>.

Absolutas	Relativas
Infarto agudo de miocardio (3-5 días)	Estenosis de la arteria pulmonar principal izquierda
Angina de pecho inestable	
Arritmias no controladas que causan síntomas o compromiso hemodinámico	Estenosis valvular moderada
Sincope	Hipertensión arterial en reposo no tratada (>200 mmHg de presión sistólica y >120 mmHg la diastólica)
Endocarditis activa	
Miocarditis aguda o pericarditis	Taquiarritmias o bradiarritmias
Estenosis aórtica severa sintomática	
Fallo cardíaco no controlado	Bloqueo auriculoventricular importante
Embolia pulmonar aguda o infarto pulmonar	Miocardiopatía hipertrófica
Trombosis de las extremidades inferiores	Hipertensión pulmonar importante
Sospecha de aneurisma disecante	Embarazo avanzado o complicado
Asma no controlado	Anormalidades de los electrolitos
Edema pulmonar	
Desaturación en reposo $\leq 85\%$	Discapacidad ortopédica que comprometa la actuación
Fallo respiratorio	
Enfermedad no cardiopulmonar aguda que pueda afectar a la actuación o ser agravada por el ejercicio (ej. Infección, fallo renal, tirotoxicosis)	
Discapacidad mental que no permite la colaboración	

Además, la capacidad de ejercicio se puede valorar mediante test en cinta rodante o mediante test con cicloergómetro<sup>25</sup>. Los test en cinta rodante permiten al paciente usar más musculatura que con el cicloergómetro, lo que se observa en el consumo máximo de oxígeno. Sin embargo, el cicloergómetro es más eficiente, requiere menos espacio y supone menos estrés físico a los pacientes con enfermedades crónicas<sup>25</sup>. Los protocolos se pueden clasificar

como máximos o submáximos, con incremento de las cargas o constantes y a su propio ritmo o con ritmo marcado por el terapeuta. El protocolo en cicloergómetro incrementando la carga máxima es el más usado en la práctica clínica, ya que permite un diagnóstico rápido<sup>25</sup>. La utilización del test de cinta rodante en la valoración de pacientes con enfermedad cardiopulmonar viene abalada, entre otros, por el estudio de Trojnarska<sup>26</sup>, que de acuerdo con el protocolo de Bruce modificado (figura 13), revela que la capacidad de ejercicio se encuentra reducida en adultos con enfermedad cardíaca congénita en general, y aún más significativamente reducida en pacientes con hipertensión pulmonar<sup>26</sup>.

**Figura 13.** Protocolo de Bruce y Bruce modificado. Patricia Obando. Universidad Peruana Cayetana Heredia 5 Noviembre 2010

Bruce Protocol GXT				Modified Bruce Protocol GXT			
Stage	Speed	Grade	Dur.	Stage	Speed	Grade	Dur.
I	1.7 mph	10 %	3 min	I	1.7 mph	0 %	3 min
II	2.5 mph	12 %	3 min	II	1.7 mph	5 %	3 min
III	3.4 mph	14 %	3 min	III	1.7 mph	10 %	3 min
IV	4.2 mph	16 %	3 min	IV	2.5 mph	12 %	3 min
V	5.0 mph	18 %	3 min	V	3.4 mph	14 %	3 min
VI	5.5 mph	20 %	3 min	VI	4.2 mph	16 %	3 min
				VII	5.0 mph	18 %	3 min

### 5.3. Tratamiento de las alteraciones cardiopulmonares en pacientes con Síndrome de Noonan

Una vez detectados y evaluados los problemas cardiopulmonares, su tratamiento no difiere del de la población en general, aunque es más probable que presenten una displasia valvular y, por tanto, más probabilidades de necesitar cirugía<sup>19</sup>.

No obstante, el papel del fisioterapeuta en el tratamiento de estas alteraciones está ampliamente reconocido, siendo los programas de ejercicio controlados y adaptados a cada individuo el pilar fundamental<sup>25,31-35</sup>.

Callahan et al.<sup>31</sup> en el año 2000 realizaron un programa de rehabilitación cardiopulmonar para un paciente después de una sustitución de la válvula pulmonar, angioplastia de la arteria pulmonar izquierda y reparación del pectus

excavatum. Tras establecer su frecuencia cardíaca máxima mediante el protocolo de Bensen (test de baja intensidad), participo en varios programas de ejercicio aeróbico monitorizado; incluyendo cinta rodante, elíptica y cicloergómetro. La duración e intensidad del ejercicio se valoraron y ajustaron diariamente con lo que consiguió aumentar la resistencia del paciente, la tolerancia al ejercicio y la capacidad aeróbica, así como mejorar su autosuficiencia y participación en actividades de la vida diaria<sup>31</sup>.

La American Heart Association en el 2014 elaboró un documento en el que recomienda, a pacientes con enfermedades cardiovasculares genéticas, la realización de ejercicio recreacional (no competitivo)<sup>32</sup> (Tabla 10).

**Tabla 10.** Recomendaciones para la práctica de deporte no competitivo y ejercicio físico en pacientes con enfermedades cardiovasculares genéticas\*32.

Intensidad	Miocardiopatía hipertrófica**	Síndrome del intervalo largo**	Síndrome de QT	Síndrome de Marfan***	Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho	Síndrome de Brugada
<b>Alta</b>						
- Baloncesto						
• Pista entera	0	0		2	1	2
• Media pista	0	0		2	1	2
- Hockey sobre hielo****	0	0		1	0	0
- Squash	0	2		2	0	2
- Escalada*****	1	1		1	1	1
- Atletismo	0	0		2	0	2
- Ski (cuesta abajo)****	2	2		2	1	1
- Ski (campo a través)	2	3		2	1	4
- Soccer	0	0		2	0	2
- Tenis (individual)	0	0		3	0	2
- Fútbol	1	1		3	1	3
- Windsurf ¥	1	0		1	1	1

<b>Moderada</b>					
- Baloncesto	2	2	2	2	4
- Ciclismo	4	4	3	2	5
- Senderismo moderado	4	5	5	2	4
- Motociclismo****					
- Jogging	3	1	2	2	2
- Navegación ¥	3	3	3	2	5
- Surf ¥	3	3	2	2	4
- Natación ¥	2	0	1	1	1
- Tenis (dobles)	5	0	3	3	4
- Cinta rodante/ bicicleta estática	4 5	4 5	4 4	3 3	4 5
- Levantamiento de pesas libres **** ±	1	1	0	1	1
- Senderismo	3	3	3	2	4
<b>Baja</b>					
- Bolos	5	5	5	4	5
- Golf	5	5	5	4	5
- Equitación	3	3	3	3	3

- Submarinismo ¥	0	0	0	0	0
- Patinaje #	5	5	5	4	5
- Snorkel ¥	5	0	5	4	4
- Pesas no libres	4	4	0	4	4
- Andar a paso ligero	5	5	5	5	5

\*Los deportes recreacionales están ordenados de acuerdo a la intensidad (alta, media o baja) y se les asigna una escala de recomendación (de 0 a 5), siendo 0 y 1 no recomendado; 4 y 5 indican que está permitido y 2 y 3 que deben ser evaluados y recomendados según las características individuales.

\*\* Limitado mediante el diagnóstico clínico

\*\*\* Asumiendo que no existe dilatación aórtico o dilatación moderada.

\*\*\*\* Estos deportes pueden causar lesión traumática, lo que debería tenerse en cuenta en individuos con alteraciones de la consciencia.

¥ La posibilidad de pérdida de consciencia durante la actividad en el agua debe ser tomada en cuenta. El barotrauma es un riesgo asociado al uso del aparato de buceo en el síndrome de Marfan.

± Las recomendaciones generalmente difieren de aquellas para entrenamiento de fuerza en máquinas (no pesas libres) basándose sobre todo en los posibles riesgos de lesión traumática asociada a los episodios de pérdida de consciencia. Sin embargo, los efectos fisiológicos de cualquier entrenamiento con pesas son similares.

# Deporte individual, no hockey sobre hielo en equipo

Esta guía sirve de orientación al fisioterapeuta para crear un programa de ejercicio adaptado al estado del paciente. Según el citado documento, las personas con enfermedades cardíacas congénitas pueden participar sin riesgos en la mayoría de las actividades recreacionales de baja y media intensidad, excluyendo a aquellos individuos con síntomas cardíacos importantes, los cuales deberían evitar ejercicios que requieran cambios bruscos de velocidad o esfuerzo progresivo, que se realicen en condiciones ambientales extremas, ejercicios intensos estáticos (isométricos), deportes extremos y deportes de agua si tienen antecedentes de síncope. En niños en edad escolar no se recomienda que dejen de asistir a las clases de educación física, lo que puede perjudicar a la salud psicológica y la integración del niño, si no revisarlas y que realicen sólo aquellos ejercicios que se puedan considerar recreacionales. En cuanto a los pacientes con un desfibrilador implantado, pueden participar en actividades no competitivas y sin contacto<sup>32</sup>.

La revisión realizada por Johnson, Dieter y Marsh<sup>33</sup> en el año 2015 apoya la evidencia existente sobre los distintos mecanismos mediante los que el ejercicio aeróbico es beneficioso en patologías cardíacas hipertróficas y sugiere estrategias de ejercicio para estas. El ejercicio aeróbico disminuye las recidivas de eventos cardíacos, la mortalidad en diferentes patologías cardiovasculares (hipertensión, infarto de miocardio, miocardiopatía diabética, etc) y mejora los factores de riesgo cardiovasculares, tales como la hipertensión y el sobrepeso. Según el tipo de alteración cardiopulmonar, el ejercicio recomendado es distinto, buscando efectos rehabilitadores específicos. Por ejemplo, un corazón hipertrofiado debido a una alta poscarga se beneficiara de una reducción de esta, por lo que lo mejor para estos pacientes son intervalos de ejercicios cortos y repetidos que induzcan una hipotensión post-ejercicio<sup>33</sup>.

Según las guías de la American College of Cardiology/American Heart Association<sup>34</sup> elaboradas en el año 2008, la mayoría de los pacientes con defectos del tabique auriculoventricular reparados quirúrgicamente sin complicaciones pueden disfrutar de actividad ilimitada, que aunque con una actuación ligeramente disminuida, no afectará al estilo de vida normal. A los pacientes con estenosis aortica moderada o severa se les debe recomendar no practicar actividades competitivas ni ejercicio isométrico ya que tienen riesgo

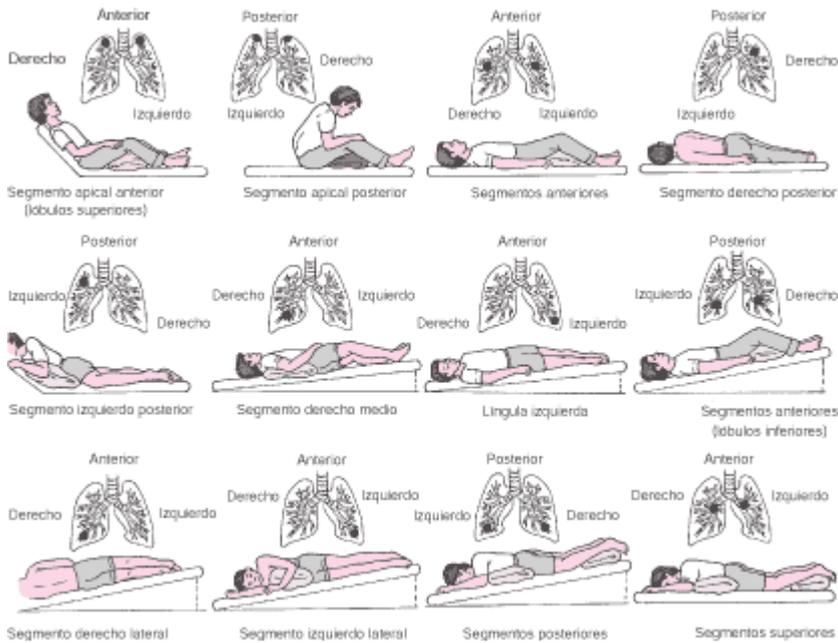
de sufrir muerte cardíaca súbita, probablemente por arritmias. Si el paciente sufre una coartación de la aorta residual importante o no reparada, se le debe prohibir deportes de contacto, isométricos y levantamiento de grandes pesos. En la mayoría de pacientes con Síndrome de Noonan y estenosis de la válvula pulmonar reparada previamente, los signos que indican cuando intervenir en el postoperatorio son similares a los de los pacientes con patología cardíaca no asociada al Síndrome de Noonan, con la excepción de la presencia de reflujo valvular, lo cual suele ser más habitual<sup>34</sup>.

La cirugía cardíaca se asocia a complicaciones respiratorias postoperatorias en el 40% de los casos, siendo las más frecuentes atelectasias y neumonías<sup>35</sup>. En la actualidad la utilización de la kinesioterapia respiratoria está incluida en los protocolos de cirugía cardíaca y se considera un elemento clave, contribuyendo a un mejor pronóstico de los pacientes<sup>35</sup>. Esto es corroborado por el estudio realizado por Rima Wardini en el 2013, el cual mostró que la rehabilitación pulmonar está ampliamente reconocida como la mejor intervención para tratar las consecuencias sistémicas relacionadas con enfermedades pulmonares obstructivas crónicas<sup>25</sup>.

El trabajo de Rodrigo Antúnez<sup>35</sup> en el 2013 estableció que el objetivo de la kinesioterapia respiratoria en estos casos es ayudar en la eliminación de secreciones, mejorar la ventilación, corregir las alteraciones en el coeficiente ventilación/perfusión, prevenir y tratar las complicaciones pulmonares y facilitar la supresión de la ventilación mecánica y la oxigenoterapia. Esto mejora la capacidad funcional, retardando el deterioro de la función pulmonar y mejorando la calidad de vida del paciente<sup>35</sup>.

Este mismo autor establece que en el pre-operatorio el rol del fisioterapeuta está orientado a liberar la vía aérea, adecuar la ventilación y educar al paciente o a los padres o cuidadores. Algunas de las maniobras disponibles son: vibraciones, tapping, compresiones, aspiraciones, drenaje postural (figura 14), tos provocada (figura 15), técnicas de incremento del flujo espiratorio, el ciclo activo de la respiración, técnicas de espiración forzada, ejercicios inspiratorios (figura 16), técnicas de re-expansión pulmonar e incentivación de los músculos respiratorios... El pre-operatorio es necesario porque permite conocer los

ejercicios que se van a realizar en el post-operatorio permitiendo una rápida adaptación a estos después de la intervención<sup>35</sup>.



**Figura 14:** Drenaje postural. Rodrigo Antunez.

Repositorio digital de la universidad FASTA: Facultad de Ciencias Médicas.

Licenciatura en Kinesiología.; Octubre 2013.

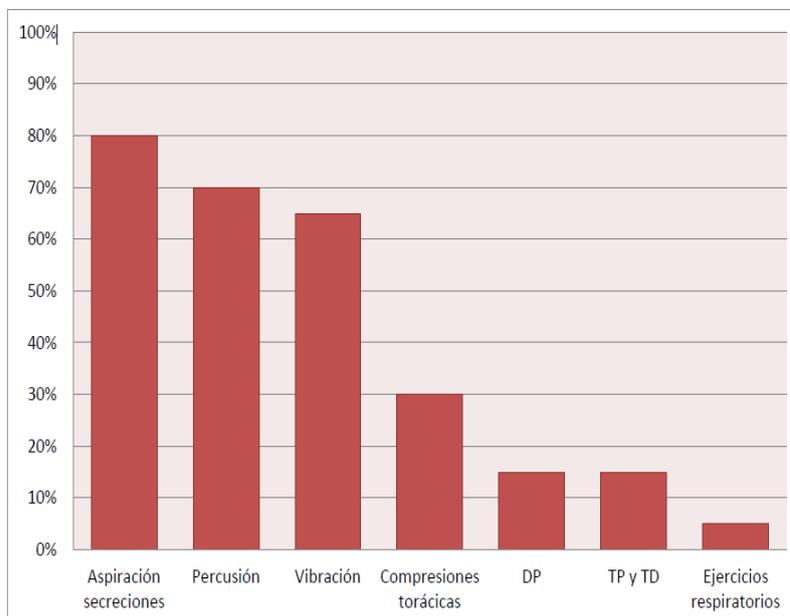


**Figura 15:** Tos provocada. Rodrigo Antunez. Repositorio digital de la universidad FASTA: Facultad de Ciencias Médicas. Licenciatura en Kinesiología.; Octubre 2013.

**Figura 16:** Aparato de incentivación respiratoria. Rodrigo Antunez. Repositorio digital de la universidad FASTA: Facultad de Ciencias Médicas. Licenciatura en Kinesiología.; Octubre 2013.



En el post-operatorio, los ejercicios tienen como objetivo mejorar el patrón respiratorio del paciente, aumentar la expansión pulmonar, la fuerza de los músculos respiratorios, la capacidad residual funcional y el volumen de reserva inspiratorio, desplazar secreciones y prevenir o tratar complicaciones pulmonares<sup>35</sup>. Es recomendable asociar los ejercicios respiratorios con movimientos de tronco y miembros superiores, así como con maniobras de la caja torácica. Las técnicas utilizadas incluyen, entre otras (figura 17): vibraciones, presiones de la pared torácica, hiperinsuflación manual, maniobras de re-expansión torácica, higiene de la vía aérea (figura 18), movilización y aceleración del flujo espiratorio<sup>35</sup>...



**Figura 17:** Técnicas de kinesioterapia respiratoria utilizadas en el postoperatorio. Rodrigo Antunez. Repositorio digital de la universidad FASTA: Facultad de Ciencias Médicas. Licenciatura en Kinesiología.; Octubre 2013.

**Figura 18:** aspiración de secreciones (higiene de la vía aérea). Rodrigo Antunez. Repositorio digital de la universidad FASTA: Facultad de Ciencias Médicas. Licenciatura en Kinesiología.; Octubre 2013.



La rehabilitación pulmonar combina entrenamientos, educación del paciente y soporte psicológico<sup>25</sup>. Los principales objetivos son aumentar la tolerancia al ejercicio, reducir los síntomas, mejorar la calidad de vida y disminuir el gasto económico. Los principales factores que limitan la capacidad de ejercicio en los pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas crónicas son la disnea y la disfunción musculoesquelética<sup>25</sup>. Rima Wardini<sup>25</sup> (2013) demostró que el entrenamiento reduce la ventilación por minuto y la sensación de disnea para cualquier esfuerzo físico y mejora la fuerza muscular periférica. Además tiene un efecto positivo en la motivación, humor, autoestima, bienestar general y actuación cognitiva. Los tres tipos de entrenamientos más usados en la actualidad son<sup>25,35</sup>:

- Entrenamiento de alta intensidad: aunque es tolerado en algunos casos, la capacidad limitada de estos pacientes de mantener una intensidad alta aún es motivo de preocupación. Ej: 25 minutos de pedaleo al 80% de la frecuencia cardíaca.
- Ejercicio en el umbral ventilatorio: está asociado con niveles tolerables de ventilación y disnea, los cuales representan dos de los principales factores que limitan el ejercicio en estos pacientes. Se ha comparado la eficacia de entrenar en el umbral ventilatorio frente a entrenar a una intensidad moderada (50% de la frecuencia cardíaca) lo que concluyó con mejores respuestas fisiológicas al entrenar en el umbral ventilatorio, además de mejorar la fuerza y resistencia muscular periférica. Sin embargo, no hay estudios que lo comparen con un entrenamiento al 80% de la frecuencia cardíaca.
- Entrenamiento interválico: este tipo de ejercicio es más similar a las actividades de la vida diaria. Aunque varios estudios han mostrado resultados enfrentados, el entrenamiento interválico todavía se considera una alternativa adecuada. Ej: pedaleo durante 30 segundos al 100% de la frecuencia cardíaca y 30 segundos de pedaleo sin carga

El trabajo realizado por Rima Wardini<sup>25</sup> en el 2013 indica que cualquier sesión de rehabilitación, además de la fase de entrenamiento, debe contar con una fase de calentamiento y otra de vuelta a la calma. Así mismo, conviene combinar el ejercicio aeróbico con entrenamiento de fuerza de extremidades

superiores e inferiores, estiramientos y ejercicios de relajación. No se aconsejan más de 3 sesiones a la semana y la duración del tratamiento varía en función de las características del paciente y los objetivos que se pretendan conseguir<sup>25</sup>.

## **6- CONCLUSIONES**

Tras la realización de este trabajo se concluye que:

- 6.1. Los estudios acerca de la rehabilitación cardiopulmonar en pacientes con Síndrome de Noonan son insuficientes.
- 6.2. Los estudios que abordan la fisioterapia cardiopulmonar en la población infantil que presenta patología cardiopulmonar sin estar asociada al Síndrome de Noonan, son también escasos.
- 6.3. A la hora de plantear la rehabilitación cardiopulmonar en pacientes con Síndrome de Noonan es necesario hacer uso de la evidencia disponible en pacientes que sufren alteraciones cardiopulmonares, aunque no estén asociadas al Síndrome de Noonan.
- 6.4. La principal función del fisioterapeuta en estos pacientes es intentar mantener la independencia y la actividad durante el mayor tiempo posible, así como evitar la aparición de comorbilidades.
- 6.5. El ejercicio físico aeróbico centrado particularmente en la cinta rodante o el cicloergómetro es fundamental en el tratamiento fisioterápico.
- 6.6. Es importante realizar una buena evaluación, tanto al principio como al final del tratamiento.
- 6.7. Conviene recomendar al paciente la realización de actividades recreacionales con el objetivo de evitar la exclusión social.
- 6.8. La combinación del tratamiento quirúrgico y fisioterápico permite al paciente tener una buena calidad de vida.

## 7- BIBLIOGRAFÍA

- (1) Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011 Feb;25(1):161-179.
- (2) Allanson J, Roberts A. Noonan Syndrome. 25 Febrero 2016; Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1124/>. Accessed 13 Junio, 2016.
- (3) Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet* 2013 Jan 26;381(9863):333-342.
- (4) Bhambhani V, Muenke M. Noonan syndrome. *Am Fam Physician* 2014 Jan 1;89(1):37-43.
- (5) Timeus F, Crescenzo N, Baldassarre G, Doria A, Vallero S, Foglia L, et al. Functional evaluation of circulating hematopoietic progenitors in Noonan syndrome. *Oncol Rep* 2013 Aug;30(2):553-559.
- (6) Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, et al. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. *Am J Hum Genet* 2013 Jul 11;93(1):173-180.
- (7) Retana Gamboa V, Segura Agüero L. Síndrome de Noonan. *Medicina Legal de Costa Rica* 2014;31(1):129-133.
- (8) Cornwall JW, Green RS, Nielsen JC, Gelb BD. Frequency of aortic dilation in Noonan syndrome. *Am J Cardiol* 2014 Jan 15;113(2):368-371.
- (9) Willem Verhoeven, Ellen Wingbermühle, Jos Egger, Ineke Van der Burgt, Siegfried Tuinier. Noonan Syndrome: psychological psychiatric aspects. *American Journal of Medical Genetics* 20 Julio 2007;146:191-196.
- (10) Ankarberg-Lindgren C, Westphal O, Dahlgren J. Testicular size development and reproductive hormones in boys and adult males with Noonan syndrome: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol* 2011 Jul;165(1):137-144.

- (11) Wingbermhle E, Roelofs RL, van der Burgt I, Souren PM, Verhoeven WM, Kessels RP, et al. Cognitive functioning of adults with Noonan syndrome: a case-control study. *Genes Brain Behav* 2012 Oct;11(7):785-793.
- (12) Pierpont EI, Tworog-Dube E, Roberts AE. Attention skills and executive functioning in children with Noonan syndrome and their unaffected siblings. *Dev Med Child Neurol* 2015 Apr;57(4):385-392.
- (13) Quaio CR, de Almeida TF, Brasil AS, Pereira AC, Jorge AA, Malaquias AC, et al. Tegumentary manifestations of Noonan and Noonan-related syndromes. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68(8):1079-1083.
- (14) Choudhry KS, Grover M, Tran AA, O'Brian Smith E, Ellis KJ, Lee BH. Decreased bone mineralization in children with Noonan syndrome: another consequence of dysregulated RAS MAPKinase pathway? *Mol Genet Metab* 2012 Jun;106(2):237-240.
- (15) Kratz CP, Franke L, Peters H, Kohlschmidt N, Kazmierczak B, Finckh U, et al. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer* 2015 Apr 14;112(8):1392-1397.
- (16) Mallineni SK, Yung Yiu CK, King NM. Oral manifestations of Noonan syndrome: review of the literature and a report of four cases. *Rom J Morphol Embryol* 2014;55(4):1503-1509.
- (17) Lepri FR, Scavelli R, Digilio MC, Gnazzo M, Grotta S, Dentici ML, et al. Diagnosis of Noonan syndrome and related disorders using target next generation sequencing. *BMC Med Genet* 2014 Jan 23;15:14-2350-15-14.
- (18) Croonen EA, Nillesen WM, Stuurman KE, Oudesluijs G, van de Laar IM, Martens L, et al. Prenatal diagnostic testing of the Noonan syndrome genes in fetuses with abnormal ultrasound findings. *Eur J Hum Genet* 2013 Sep;21(9):936-942.
- (19) DYSCERNE— Noonan Syndrome Guideline Development Group. Management of Noonan Syndrome: A Clinical Guideline. 15 Febrero 2011;

Available at: [https://rasopathiesnet.org/wp-content/uploads/2014/01/265\\_Noonan\\_Guidelines.pdf](https://rasopathiesnet.org/wp-content/uploads/2014/01/265_Noonan_Guidelines.pdf). Accessed 13 Junio 2016, 2016.

(20) Giacomozzi C, Deodati A, Shaikh MG, Ahmed SF, Cianfarani S. The impact of growth hormone therapy on adult height in noonan syndrome: a systematic review. *Horm Res Paediatr* 2015;83(3):167-176.

(21) Nomura Y, Yanagi S, Kono Y, Kamimura J, Nishi J, Yoshinaga M, et al. Bilateral coronary artery dilatation in a child with Noonan syndrome. *Jpn Circ J* 2000 Jun;64(6):481-483.

(22) Chinushi M, Yamazoe M, Tamura Y, Funazaki T, Igarashi Y, Matsubara T, et al. Aortitis syndrome, coronary artery ectasia, and mid-ventricular obstruction. *Jpn Heart J* 1991 Mar;32(2):281-286.

(23) Hayashi S, Tojyo K, Uchikawa S, Momose T, Misawa T, Yazaki Y, et al. Biventricular hypertrophic cardiomyopathy with right ventricular outflow tract obstruction associated with Noonan syndrome in an adult. *Jpn Circ J* 2001 Feb;65(2):132-135.

(24) Gabriel HM, Heger M, Innerhofer P, Zehetgruber M, Mundigler G, Wimmer M, et al. Long-term outcome of patients with ventricular septal defect considered not to require surgical closure during childhood. *J Am Coll Cardiol* 2002 Mar 20;39(6):1066-1071.

(25) Rima Wardini. Compliance to Different Exercise-Training Protocols in Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Montreal, Quebec, Canada: Concordia University; Agosto 2013.

(26) Trojnarska O, Gwizdala A, Katarzynski S, Katarzynska A, Szyszka A, Lanocha M, et al. Evaluation of exercise capacity with cardiopulmonary exercise test and B-type natriuretic peptide in adults with congenital heart disease. *Cardiol J* 2009;16(2):133-141.

- (27) Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M, Arena R. Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: a comparative analysis on clinical and prognostic insights. *Circ Heart Fail* 2009 Nov;2(6):549-555.
- (28) Jannis V. Papathanasiou<sup>1</sup> , Elena Ilieva<sup>1</sup> , Blagoi Marinov. Six-Minute Walk Test: An Effective and Necessary Tool in Modern Cardiac Rehabilitation. *HJC* 2012 24 Septiembre;54:126-130.
- (29) Mónica Gutierrez. EPOC: Propuesta de manejo simple del paciente estable. *Revista chilena de enfermedades respiratorias* 2002;18:182-188.
- (30) Patricia Obando. Prueba de esfuerzo. XXXI Programa de especialización en cuidado cardiopulmonar. [diapositiva]. Universidad Peruana Cayetana Heredia 5 Noviembre 2010:14 diapositivas.
- (31) Callahan MP, Pham T, Rashbaum I, Pineda H, Greenspan N. Cardiopulmonary rehabilitation in a patient with Noonan syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 2000 Feb;81(2):230-232.
- (32) Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ, Bayes de Luna A, Corrado D, Crosson JE, et al. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. *Circulation* 2004 Jun 8;109(22):2807-2816.
- (33) Johnson EJ, Dieter BP, Marsh SA. Evidence for distinct effects of exercise in different cardiac hypertrophic disorders. *Life Sci* 2015 Feb 15;123:100-106.
- (34) Carole A. Warnes, Roberta G. Williams, Thomas M. Bashore, John S. Child, Heidi M. Connolly, Joseph A. Dearani et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults With Congenital Heart Disease. *AHA* 2008;118:714-833.
- (35) Rodrigo Antunez. Kinesiterapia respiratoria en la cirugía cardíaca pediátrica. Repositorio digital de la universidad FASTA: Facultad de Ciencias Médicas. Licenciatura en Kinesiología.; Octubre 2013.



**EXERCISE SELF-EFFICACY QUESTIONNAIRE**

(pre-rehabilitation)

 Centre     Project     Subject       Visit      

	Not at all confident			Moderately confident				Highly confident			
	0 %	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	80 %	90 %	100 %
6. I am able to exercise 3 times per week in the pulmonary rehabilitation program, without quitting, for the first 8 weeks of the exercise program. (For a 12-week exercise program)	<input type="text"/>										
7. I am able to exercise 3 times per week in the pulmonary rehabilitation program, without quitting, for the full 8 weeks of the exercise program. (For an 8-week exercise program)	<input type="text"/>										
8. I am able to exercise 3 times per week in the pulmonary rehabilitation program, without quitting, for the full 12 weeks of the exercise program. (For a 12-week exercise program)	<input type="text"/>										

**Exercise - Endurance**

	Not at all confident			Moderately confident				Highly confident			
	0 %	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	80 %	90 %	100 %
1. I am able to do exercise for endurance (stationary bicycle or treadmill) at moderate intensity for 5 minutes without stopping.	<input type="text"/>										
2. I am able to do exercise for endurance (stationary bicycle or treadmill) at moderate intensity for 10 minutes without stopping.	<input type="text"/>										
3. I am able to do exercise for endurance (stationary bicycle or treadmill) at moderate intensity for 20 minutes without stopping.	<input type="text"/>										
4. I am able to do exercise for endurance (stationary bicycle or treadmill) at moderate intensity for 30 minutes without stopping.	<input type="text"/>										
5. I am able to do exercise for endurance (stationary bicycle or treadmill) at moderate intensity for 40 minutes without stopping.	<input type="text"/>										

**EXERCISE SELF-EFFICACY QUESTIONNAIRE**  
 (pre-rehabilitation)

 Centre [ ] [ ] [ ] [ ] Project [ ] [ ] [ ] [ ] Subject [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] Visit **1**
**Exercise – Muscle Strength**

	Not at all confident		Moderately confident						Highly confident		
	0 %	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	80 %	90 %	100 %
1. I am able to do exercise for muscle strength (weights or Theraband) at moderate intensity for <b>5 repetitions</b> .											
2. I am able to do exercise for muscle strength (weights or Theraband) at moderate intensity for <b>10 repetitions</b> .											
3. I am able to do exercise for muscle strength (weights or Theraband) at moderate intensity for <b>15 repetitions</b> .											
4. I am able to do exercise for muscle strength (weights or Theraband) at moderate intensity for <b>20 repetitions</b> .											
5. I am able to do exercise for muscle strength (weights or Theraband) at moderate intensity for <b>30 repetitions</b> .											

Please indicate the degree to which you are confident that you could exercise 3 times per week in the pulmonary rehabilitation program during the coming months in the event that any of the following circumstances were to occur. For example, in question number 1 if you have complete confidence that you could exercise even if « the weather was very bad », you would circle 100 %. If, however, you had no confidence at all that you could exercise, you would circle 0 %.

**Exercise - Barriers**

	Not at all confident		Moderately confident						Highly confident		
	0 %	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	80 %	90 %	100 %
I believe that I could exercise 3 times per week in the pulmonary rehabilitation program <u>even if</u> :											
1. The weather was very bad (hot, humid, rainy, cold).											
2. I was bored by the program or activity.											
3. I was on vacation.											

**EXERCISE SELF-EFFICACY QUESTIONNAIRE**  
 (pre-rehabilitation)

 Centre     Project     Subject       Visit  

	Not at all confident		Moderately confident						Highly confident		
	0 %	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	80 %	90 %	100 %
<b>I believe that I could exercise 3 times per week in the pulmonary rehabilitation program even if :</b>											
4. I was not interested in the activity.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. I felt pain or discomfort when exercising.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. I experienced shortness of breath when exercising.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. I did not feel compatible with the exercise instructor or the other program participants.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. It was not fun or enjoyable.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. It became difficult to get to the exercise location.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. I didn't like the particular activity program that I was involved in.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. I was the caregiver for a sick family member.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. I had work or family obligations.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. I had an exacerbation of my lung disease, or I had another illness.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Time at the end of the questionnaire	<input type="text"/> : <input type="text"/>										on 24:00