

Ensayo clínico aleatorizado con grupos paralelos para comparar los cambios en los niveles del pro-peptido natriurético cerebral (Pro-PNC₁₋₇₆) en pacientes con falla cardiaca crónica sometidos a un programa de ejercicio supervisado versus basado en la comunidad

Randomized clinical trial with parallel groups to compare changes in N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (ProBNP₁₋₇₆) levels in patients with chronic heart failure subject to a supervised exercise program versus a community based exercise program

JUAN MANUEL SENIOR, LUZ H. LUGO, JESÚS ALBERTO PLATA, ANA MILENA GARCÍA, ANA CECILIA HENAO, SIGIFREDO OSPINA. MEDELLÍN, COLOMBIA

Resumen

Objetivo: evaluar los niveles de pro-peptido natriurético cerebral (Pro-PNC₁₋₇₆) de un grupo de pacientes con falla cardiaca crónica, quienes realizaron un programa de ejercicio protocolizado y compararlos con un grupo control con ejercicio basado en la comunidad.

Diseño y métodos: ensayo clínico controlado con: doble enmascaramiento, diseño paralelo en pacientes mayores de 18 años, diagnóstico de falla cardiaca clasificación *New York Heart Association* (NYHA) II-IV para comparar el cambio en los niveles de pro-peptido natriurético cerebral (Pro-PNC₁₋₇₆).

Resultados: veintitrés pacientes ingresaron al grupo de intervención y 26 al grupo control. Fallecieron cinco pacientes, seis se rehusaron completar todas las evaluaciones y un paciente no logró realizar la prueba de esfuerzo cardiopulmonar. Los niveles de pro-peptido natriurético cerebral (Pro-PNC₁₋₇₆) y el consumo de oxígeno (VO₂) no se modificaron en el grupo de intervención de forma estadísticamente significativa al compararlo con el grupo control. La calidad de vida relacionada con la salud mejoró significativamente en el grupo de intervención en las dimensiones de cambio en la percepción del estado de salud ($p=0.007$), desempeño emocional ($p=0.011$), desempeño físico ($p=0.006$), función física ($p=0.024$), salud mental ($p=0.009$) y salud general ($p=0.01$).

Conclusión: la aplicación de un programa de ejercicio supervisado en pacientes con falla cardiaca no modificó los niveles de péptido natriurético cerebral, ni el consumo de oxígeno a las ocho semanas, pero fue efectivo para mejorar la calidad de vida relacionada con la salud (Clinical trials número NCT02087670). (*Acta Med Colomb* 2017; 42: 180-188).

Palabras clave: falla cardiaca, péptido natriurético cerebral, ejercicio, calidad de vida relacionada con la salud

Abstract

Objective: To evaluate ProBNP₁₋₇₆ levels of a group of patients with chronic heart failure, who performed a protocolized exercise program and compare them with a control group with community-based exercise program.

Design and Methods: Controlled clinical trial with double masking, parallel design in patients older than 18 years with diagnosis of heart failure, New York Heart Association (NYHA) II-IV Classification, to compare the change in Pro-Brain Natriuretic Peptide (ProBNP₁₋₇₆).

Results: Twenty-three (23) patients were admitted to the intervention group and 26 to the control group. Five patients died, six refused to complete all assessments and one patient failed to perform

Dr. Juan Manuel Sénior Sánchez: Especialista en Medicina Interna y Cardiología, Cardiología Intervencionista, Hospital Universitario San Vicente de Paul Fundación. Coordinador Posgrado Cardiología Clínica e Intervencionista, Universidad de Antioquia. Coordinador Grupo para la Investigación de las Enfermedades Cardiovasculares; Dra. Luz H. Lugo: Especialista en Medicina Física y Rehabilitación. Magister en Epidemiología Clínica. Coordinadora Grupo de Rehabilitación en Salud. Universidad de Antioquia; Dr. Plata Jesús Alberto: Magister en Epidemiología Clínica. Coordinador Posgrado en Medicina Física y Rehabilitación, Universidad de Antioquia. Grupo de Rehabilitación en Salud. Universidad de Antioquia; Dra. Ana Milena García Montoya: Médica Fisiatra Hospital Pablo Tobón Uribe; Dra. Ana Cecilia Henao: Médica Fisiatra Hospital Universitario San Vicente Fundación; Dr. Sigifredo Ospina: Médico Cirujano y Epidemiólogo. Director Unidad de Investigación Hospital San Vicente Fundación (HUSVF). Medellín, Colombia. Correspondencia: Dr. Juan Manuel Senior Sánchez. Medellín, Colombia. E-mail: mmbt@une.net.co Recibido: 4/VI/2016 Aceptado: 12/IV/2017

the cardiopulmonary exercise test. ProBNP₁₋₇₆ levels and oxygen consumption (VO₂) were not altered significantly in the intervention group when compared to the control group. Health-related quality of life improved significantly in the intervention group in the dimensions of change in the perception of health status (p = 0.007), emotional performance (p = 0.011), physical performance (p = 0.006), physical function (p = 0.024), mental health (p = 0.009) and general health (p = 0.01).

Conclusion: The application of a supervised exercise program in patients with heart failure did not modify brain natriuretic peptide levels or oxygen consumption at eight weeks, but was effective in improving health-related quality of life (Clinical trials number NCT02087670). (*Acta Med Colomb* 2017; 42: 180-188).

Keywords: *cardiac failure, brain natriuretic peptide, exercise, health related quality of life.*

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares generan 17 millones de muertes al año, y se espera que aumente a 25 millones al año en 2030. La falla cardiaca se presenta en 1-2% de la población mundial y aumenta a 10% en pacientes mayores de 70 años. En Estados Unidos constituye la primera causa de hospitalización con más de un millón de admisiones al año. Los pacientes con falla cardiaca tienen supervivencia a cinco años de 25%, disminución promedio de nueve años en la expectativa de vida y mortalidad intrahospitalaria de 6.7% (1).

La falla cardiaca es un síndrome clínico que resulta de cualquier alteración cardiaca estructural o funcional que limita la capacidad del ventrículo para llenarse o expulsar la sangre (2) y cursa con activación del sistema neurohumoral reflejado principalmente en la estimulación del sistema nervioso simpático y del eje renina-angiotensina (3); también hay aumento de la producción de varias citoquinas proinflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral alfa, la interleuquina 1-beta, la interleuquina 6, la óxido nítrico sintetasa inducible y el péptido natriurético cerebral, los cuales han sido identificados como marcadores séricos de severidad en diversos estadios de la enfermedad y son predictores independientes de los resultados en los pacientes (4). En pacientes con falla cardiaca se produce aumento de los niveles de la familia de péptidos natriuréticos, especialmente el atrial y el cerebral (BNP), en respuesta al aumento de la tensión sobre la pared miocárdica, como mecanismo compensatorio (5), los cuales se han convertido en una valiosa herramienta diagnóstica y pronóstica, tanto en la presencia de fracción de eyección reducida como en la preservada (6).

Durante las últimas décadas el ejercicio ha mostrado beneficios en los pacientes con diagnóstico de falla cardiaca y se ha propuesto como un complemento de la terapia farmacológica para revertir parcialmente las alteraciones neurohormonales y músculo-esqueléticas (7), que acompañan la enfermedad sin inducir un mayor estrés cardiovascular al mismo tiempo que reduce la mortalidad de los pacientes (1-10). Se ha descrito disminución de niveles de BNP luego de entrenamiento aeróbico prolongado (11), pero con resultados diferentes cuando se evalúan en programas de ejercicio, que incluyen diferentes estrategias, en cuanto a escenario, intensidad, duración y tipo de entrenamiento (12).

El presente estudio busca establecer si un programa de ejercicio supervisado durante ocho semanas realizado en una población de pacientes con falla cardiaca disminuye significativamente los niveles de pro-péptido natriurético cerebral (Pro-PNC₁₋₇₆) en comparación a un programa de ejercicio basado en la comunidad; los objetivos secundarios son determinar los cambios en el consumo de O₂, la clase funcional y la calidad de vida relacionada con la salud. El estudio se diseñó como ensayo clínico con asignación aleatoria, de superioridad, con grupos paralelos, enmascarado para el evaluador de los desenlaces y evaluación del desenlace primario a las ocho semanas.

Métodos

Diseño del estudio

Ensayo clínico, con asignación al azar, enmascarado para los profesionales que evaluaron los desenlaces y realizaron el análisis estadístico. El diseño del estudio fue paralelo y el propósito superioridad. La asignación de los participantes a los grupos se realizó a razón de 1:1 por medio de una secuencia de números aleatorios generados por un computador y el ocultamiento por un sistema de sobres cerrados y opacos.

Participantes

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de falla cardiaca de más de seis meses de evolución con terapia médica óptima y sin alteraciones ventriculares del ritmo cardiaco adecuadamente controladas. Se excluyeron pacientes con clase funcional NYHAI, que hubiesen asistido a un programa de rehabilitación cardiaca previamente, pacientes con diabetes mellitus descompensada, hipertensión arterial de difícil control, enfermedad cardiaca isquémica en el último mes, embolismo pulmonar previo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad restrictiva pulmonar, estenosis valvular aórtica, episodio nuevo de fibrilación auricular y enfermedades osteomusculares que limitaran la realización de actividad física.

El estudio se realizó en la clínica de falla cardiaca del Hospital Universitario de San Vicente Fundación (HUSVF) y en el servicio de rehabilitación cardiaca de la Clínica Las Américas en Medellín, Colombia. Fue aprobado por el comité de ética de cada una de las instituciones, teniendo en cuenta

la Declaración de Helsinki. Los participantes recibieron por parte de los investigadores un consentimiento informado escrito luego de evaluar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.

Intervenciones

Los participantes fueron asignados a dos grupos, programa de ejercicio supervisado (grupo de intervención) y programa de ejercicio basado en la comunidad (grupo de control). En el primer grupo recibieron actividades educativas y el programa de ejercicio supervisado por ocho semanas, en una unidad de rehabilitación cardíaca. El programa consistió en sesiones de ejercicio aeróbico cardiovascular dos veces por semana, con una mediana de asistencia a 14 sesiones durante las ocho semanas, supervisadas por un médico especialista en medicina física y rehabilitación y una terapeuta física. Cada sesión tuvo una duración aproximada de una hora y consistía en periodo de calentamiento, entrenamiento en una banda sin fin, a una intensidad de ejercicio que oscilaba entre 60 y 80% de la capacidad de ejercicio aeróbico del paciente, determinada durante la primera sesión del programa, con la aplicación de un protocolo de Bruce modificado (10); o a una intensidad de ejercicio entre 12 y 16 en la escala de percepción del ejercicio de Borg (13); y por último un periodo de enfriamiento. La intensidad del ejercicio fue ajustada posteriormente de acuerdo con la adaptación del paciente al programa. Los pacientes recibieron además, una sesión de terapia física por semana en la cual se realizó entrenamiento segmentario de la fuerza muscular y un promedio de dos sesiones de terapia ocupacional, en las cuales se brindó educación sobre técnicas de ahorro energético y recomendaciones ergonómicas.

A los participantes asignados al grupo control se les educó en la disminución de los factores de riesgo cardiovascular como malos hábitos alimentarios, tratamiento de las comorbilidades, consumo del cigarrillo, control del peso y control psicológico; adicionalmente se les brindó una orientación y un apoyo ocupacional. Con respecto al ejercicio se les sugirió continuar la actividad física que realizaban normalmente, con indicaciones básicas para ejecutarla en forma segura, sin ningún tipo de seguimiento o instrucciones específicas. Todos los pacientes continuaron la medicación y los cuidados de la dieta recomendada.

Desenlaces

A todos los pacientes se les realizó evaluación inicial y a las ocho semanas que incluía historia clínica completa y clasificación funcional de acuerdo con la NYHA (*New York Heart Association*). El desenlace primario fueron los niveles de pro-peptido natriurético cerebral (Pro-PNC₁₋₇₆) a las ocho semanas. Los desenlaces secundarios fueron el consumo de oxígeno, cambios en la prueba de esfuerzo, capacidad funcional y en la calidad de vida relacionada con la salud a los dos meses.

Pro-peptido natriurético cerebral (Pro-PNC₁₋₇₆): en forma cuantitativa se determinaron los niveles plasmáticos del Pro-PNC₁₋₇₆, con el test ELECSYS Pro- BNP, técnica de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA), que requiere dos tubos de muestra con EDTA como anticoagulante. La recolección de la muestra fue llevada a cabo por la enfermera de la clínica de falla cardíaca; posteriormente se realizó centrifugación de la muestra en la primera hora, la cual puede almacenarse por tres días a 2-8°C o por 12 meses a -20°C. La toma de muestra se hizo previa firma de consentimiento informado, al inicio y a los dos meses de comenzado el estudio. Todo lo anterior se realizó en el laboratorio clínico del Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF) que cuenta con el equipo analizador *Elecsys Modular Analytics E 170*.

Consumo de oxígeno (VO₂): se determinó con una prueba de esfuerzo cardiopulmonar, la cual fue llevada a cabo, por un médico fisiólogo, en un ergoespirómetro (*Quinton Metabolic Cart Q710*), utilizando un protocolo de aumento de la resistencia de 17 vatios cada tres minutos. La prueba se suspendió en caso de presentación de síntomas, tales como cansancio físico, fatiga, disnea, o cuando se presentaban cualquier criterio adicional de terminación de la prueba de esfuerzo (14, 15). Durante el ejercicio se hizo monitoreo con electrocardiograma de 12 derivaciones, registrando la frecuencia cardíaca máxima, presión arterial, tiempo total de ejercicio y los equivalentes metabólicos (Mets); 1 Met es equivalente a la tasa metabólica en reposo, es decir, 3.5 ml/kg/min. El pico del consumo de oxígeno (VO₂ pico) fue determinado con el promedio de las mediciones de los últimos 30 segundos del ejercicio y el umbral anaeróbico (UA) fue determinado de forma no invasiva por el método V-Slope (16,17). Las medidas determinadas en el pico del ejercicio y el umbral anaeróbico fueron la ventilación pulmonar (VE), el consumo de oxígeno (VO₂) y la producción de dióxido de carbono (VCO₂).

Test de seis minutos: es una medida de la capacidad funcional y fue llevada a cabo por un médico entrenado en su aplicación, quien determinó la distancia recorrida. Al inicio y al final de la prueba se evaluó la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la intensidad del ejercicio con la escala de percepción del ejercicio de Borg.

Calidad de vida: se utilizó la escala *Medical Outcome Study* (MOS) SF36, la cual tiene validación para Colombia (18). Esta escala mide nueve dimensiones: función física (FF), desempeño físico (DF), dolor corporal (DC), salud general (SG), vitalidad (VT), función social (FS), desempeño emocional (DE), salud mental (SM), y un ítem adicional de cambio en la percepción del estado de salud actual; se evalúa de 0-100 (el máximo valor indica estar mejor). En forma simultánea con el MOS SF36 se aplicó la escala de Zung (19), que es una escala formada por 20 frases relacionadas con la depresión, formuladas la mitad en términos positivos y la otra mitad en términos negativos. El paciente cuantifica la frecuencia de los síntomas, utilizando

una escala de Likert de cuatro puntos, desde uno (raramente o nunca) hasta cuatro (casi todo el tiempo o siempre). La escala de Likert de cada ítem puntúa de 1 a 4 para los de sentido negativo, o de 4 a 1 para los de sentido positivo; el rango de puntuación es de 20-80 puntos. El resultado puede presentarse como la sumatoria de estas puntuaciones, o como puntuación normalizada (suma de las puntuaciones de cada ítem expresada como porcentaje de la máxima puntuación posible), oscilando en este caso el rango de valores entre 20 y 100. Esta escala puede categorizar la depresión en leve, moderada y grave o ausencia de síntomas.

Ecocardiografía: se realizó con un equipo Hewlett-Packard Sonos 5500 con características Modo M, Bidimensional y Doppler color, evaluó los parámetros con un valor de referencia para el HUSVF: diámetro sistólico del ventrículo izquierdo de 2.5-3.5 cm, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo de 3.5-5.5 cm, fracción de eyección mayor del 60%, fracción de acortamiento 28-45%, onda E 70-120 cm/seg., onda A 47-70 cm/seg., relación Onda E / Onda A 1-2.2, disfunción diastólica si/ no, patrón restrictivo si / no.

Tamaño de muestra

El tamaño de muestra (20) se calculó con el software EPIDAT versión 3.1 teniendo en cuenta un error alfa de 0.05, error beta 0.2, una diferencia clínica estandarizada de medias por el estadístico de Cohen de 0.92 con una razón entre muestras de 1 y un índice de correlación entre las mediciones de 0.6 (21). Con estos parámetros se tuvo un tamaño de muestra de 38 pacientes más un 10% de pérdidas por posible falta de adherencia al protocolo, por las comorbilidades asociadas, complicaciones propias de la enfermedad y por hospitalizaciones, lo que dio un total de 42 pacientes.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se describieron por medio de frecuencias y las variables cuantitativas por medio de medias y desviaciones estándar o medianas y los valores máximos y mínimos dependiendo de la distribución de la variable. Se realizó un análisis entre los grupos y dentro de ellos a los dos meses de seguimiento por medio de una diferencia de medias o comparación de medianas con la prueba U de Mann Whitney y de Wilcoxon de acuerdo con la distribución de cada una de las variables; para el análisis de las variables categóricas se utilizó una comparación de frecuencias por medio de una prueba de χ^2 . Se realizó un análisis por intención a tratar y por protocolo.

Resultados

Luego de la asignación aleatoria 23 pacientes ingresaron al grupo de intervención y 26 al grupo control. Durante el seguimiento cinco pacientes fallecieron (tres en el grupo de intervención y dos en el grupo control); seis rehusaron completar todas las evaluaciones (tres participantes para cada grupo) y un paciente no logró realizar las pruebas de esfuerzo cardiopulmonar (grupo control). En total 17

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

	Programa ejercicio supervisado media (DS)	Ejercicio basado en la comunidad media (DS)	Valor p
Genero*			
Masculino	10 (50)	11 (50)	1
Femenino	10 (50)	11 (50)	1
Clase funcional(NYHA)*			
II	2 (10)	5 (22.7)	0.521
III	13 (65)	13 (59.1)	0.521
IV	5 (25)	4 (18.2)	0.521
Edad	57.45 (14.46)	55.9 (11.54)	0.712
IMC**	22.58 (3.64)	23.96 (3.22)	0.207
Pro-péptido natriurético cerebral (Pro-PNC ₁₋₇₀) ⁺	429.04 (238.17-1041.85)	278.5 (75.64-635.01)	0.247
Prueba de esfuerzo			
VO ₂ pico (mL/kg/min)\$	13.47 (3.25)	13.14 (3.58)	0.409
VO ₂ pico (mL/min)\$	831.55 (227.84)	811.45 (229.4)	0.920
UA (%VO ₂ pico)+&	71.5 (24.0 – 98.0)	75.0 (57.0 – 94.0)	0.738
Mets [^]	3.89 (0.9)	3.78 (1.03)	0.416
Test de seis minutos	343.37 (65.40)	342.05 (94.82)	0.065
Ecocardiografía			
Volumen diastólico VI	240 (74.5)	200.2 (107.6)	0.19
Volumen sistólico VI	181.4 (61.9)	149.15 (69.8)	0.132
Fracción de eyección+	30.0 (20.0 – 60.0)	35.0 (25.0 – 75.0)	0.058
MOS SF-36			
Dolor corporal+	100 (22-100)	79 (41-100)	0.116
Cambio de salud+	60 (20-100)	80 (20-100)	0.031***
Desempeño emocional+	66 (0-100)	100 (0-100)	0.167
Desempeño físico+	50 (0-100)	25 (0-100)	0.678
Función física+	70 (30-100)	70 (15-95)	0.83
Función social+	100 (25-100)	100 (37-100)	0.926
Salud mental+	72 (8-100)	78 (28-100)	0.283
Vitalidad+	65 (5-100)	72.5 (25-100)	0.396
Salud general	61.1(25.6)	63.1 (22.5)	0.705
Test Zung+	37.5 (28.7-77.5)	39.4 (31.2-56.2)	0.622
Prueba T para muestras independientes o test de Wilcoxon *Conteos absolutos (porcentaje); **Peso/ (talla) ² ; *** P significativa <0.05 + Mediana (valor mínimo y máximo); & UA: umbral anaeróbico \$ VO ₂ : consumo de oxígeno; ^ Mets: equivalentes metabólicos			

participantes en el grupo de intervención y 20 en el grupo control recibieron el tratamiento y fueron analizados en cada grupo (Figura 1). No hubo diferencias significativas en las características demográficas o clínicas entre los dos grupos al inicio del estudio excepto por la dimensión de cambio de salud del MOS-SF36 (P 0.031) (Tabla 1).

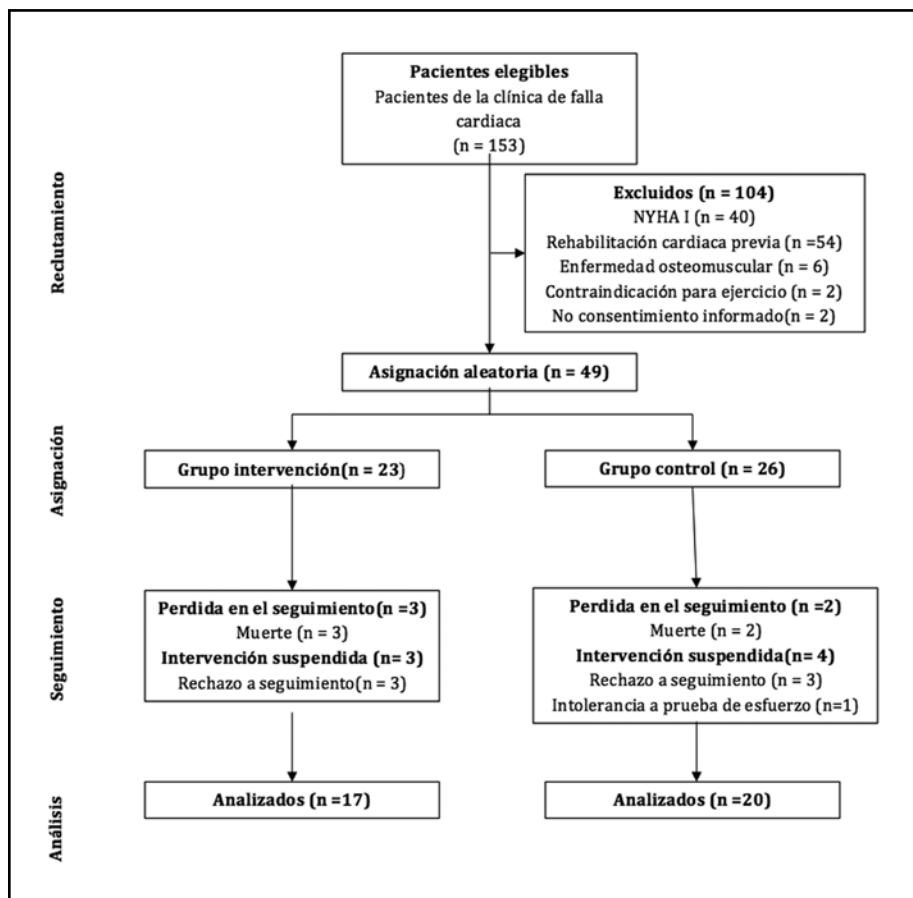


Figura 1. Diagrama de flujo. NYHA: clasificación de falla cardiaca New York Heart Association.

Aproximadamente la mitad de los pacientes del grupo de intervención asistieron a 14 o más sesiones de ejercicio. No se presentaron complicaciones durante los programas de entrenamiento, ni se presentaron efectos adversos durante el seguimiento. La mayoría de los pacientes se encontraban en una clase funcional NYHA III (68% grupo de intervención y 58% en el grupo de ejercicio basado en la comunidad). La fracción de eyección en promedio fue

34.9%, para la clase funcional NYHA III de 33.1% y para la NYHA IV de 29.6%.

Desenlace primario

La mediana de los niveles basales de pro-péptido natriurético cerebral (Pro-PNC₁₋₇₆) fue de 429.04 pg/mL para el grupo de intervención y de 278.5 pg/mL para el grupo control; luego de la realización del programa de ejercicio su-

Tabla 2. Pro-péptido natriurético cerebral (Pro-PNC₁₋₇₆), consumo de oxígeno y test de seis minutos luego de dos meses de iniciar programa de ejercicio supervisado.

	Grupo intervención		Grupo control		Valor p	Diferencia medias (IC 95%)
	n	Media (DS)	n	Media (DS)		
Pro-péptido natriurético cerebral (Pro-PNC ₁₋₇₆)	19	312.29 (24.95-2312.24)	22	200.40 (14.38- 3481.05)	0.513	
VO ₂ Pico (mL/Kg/min)	17	13.3 (3.89)	20	14.8 (4.6)	0.428	-1.46 (-4.3 -1.4)
VO ₂ Pico (mL/min)	17	831.7(250.7)	20	919.2 (298.7)	0.346	-87.5 (-273.54 - 98.55)
Mets [^]	17	3.86 (1.13)	20	4.2 (1.35)	0.449	- 0.38 (-1.22 -0.45)
Test de seis minutos	17	361.8 (54.7)	21	351.2 (94.4)	0.054	10.5 (-41.87- 63.04)

§ VO₂: consumo de oxígeno ^ Mets: equivalentes metabólicos.
 *En total 37 pacientes presentaron evaluación del desenlace principal y 38 para test de 6 minutos. Se utilizó prueba T para muestras independientes.

pervisado no se encontró una disminución estadísticamente significativa ($p=0.513$) en los niveles de esta pro-hormona para ninguno de los grupos. El análisis de las muestras fue realizado en 19 pacientes del grupo de intervención y en 22 pacientes del grupo control (Tabla 2).

Desenlaces secundarios

El consumo de oxígeno (VO_2) y los Mets fueron evaluados como parámetros de ejercicio a las ocho semanas (Tabla 2) y no se encontraron cambios estadísticamente significativos al terminar el programa de ejercicio supervisado. Un total de 37 participantes fueron evaluados a los dos meses. La media de VO_2 Pico fue de 13.47 mL/Kg/min y 831.55 ml/min en el grupo de intervención. La evaluación de estos parámetros dos meses después de terminar el programa de ejercicio supervisado tampoco mostró diferencias entre los grupos ($p=0.428$); sin embargo el consumo de oxígeno (mL/min) mejoró en ambos grupos, pero este hallazgo no fue estadísticamente significativo.

La distancia recorrida durante el test de seis minutos fue cercana a los 300 metros para los dos grupos, con una diferencia absoluta entre los grupos de 10 metros a las ocho semanas. Esta prueba no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la evaluación a los dos meses.

La calidad de vida evaluada por el MOS SF 36 en los dos grupos al inicio presentó valores superiores a 50 (Tabla 1), en el dominio función social en los dos grupos durante todo el seguimiento presentó valores de 100. Los cambios más importantes al evaluar la magnitud de la intervención fueron

cambio de salud (60 vs 100), DE (66 vs 100) y DF (50 vs 100) (Tabla 3). En el grupo control no hubo modificaciones en ninguna de las dimensiones del MOS SF 36 a las ocho semanas de seguimiento (Tabla 4). No se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a las ocho semanas (Tabla 5). El puntaje total de la escala de Zung no presentó ningún cambio en los grupos de intervención o de control.

Discusión

Los cardiomiocitos producen y secretan una familia de hormonas peptídicas, denominadas hormonas natriuréticas cardiacas las cuales tienen efecto diurético, natriurético y actúan en el músculo liso vascular e interactúan con el sistema neurohormonal; dicha familia está compuesta por el péptido natriurético auricular (PNA), el péptido natriurético cerebral (PNC) y el péptido natriurético tipo C (que no se encuentra en el tejido miocárdico y actúa como neurotransmisor); los dos primeros son secretados por el corazón y actúan a través de receptores acoplados a guanidilciclasa, aumentando la síntesis y acumulación intracelular de 3'5' GMP cíclico (5).

El precursor del péptido natriurético cerebral (pro PNC) con 108 aminoácidos se divide en dos fragmentos durante su secreción extracelular: el NT-pro PNC (aminoácidos 1-76 y corresponde al extremo N terminal de la prohormona) y PNC (aminoácidos 77-108); esta molécula es una neurohormona cardiaca secretada desde los ventrículos como respuesta a la expansión por volumen y sobrecarga de presión en los miocitos de las paredes y de igual forma se libera en las aurículas; lo anterior ha llevado a plantear que la expresión de los genes del péptido natriurético cerebral aumenta

Tabla 3. MOS-SF36 al inicio y a los dos meses en el grupo de intervención.

	Inicio	2 Meses	
	Programa ejercicio supervisado	Programa ejercicio supervisado	Valor p*
Cambio de salud	60 (20-100)	100 (20-100)	0,007
Dolor corporal	100 (22-100)	100 (22-100)	1,0
Desempeño emocional	66 (0-100)	100 (33-100)	0,011
Desempeño físico	50 (0-100)	100 (0-100)	0,006
Función física	70 (30-100)	85 (65-100)	0,024
Función social	100 (25-100)	100 (100-100)	0,109
Salud mental	72 (8-100)	88 (48-100)	0,009
Vitalidad	65 (5-100)	72,5 (45-100)	0,657
Salud general	61,1 (25,6)	77,5 (5-95)	0,010
Medianas (valor mínimo y máximo) *Prueba de Wilcoxon inicio y dos meses.			

Tabla 4. MOS-SF36 al inicio y a los dos meses en el grupo de control.

	Inicio	2 Meses	
	Programa ejercicio en comunidad	Programa ejercicio en comunidad	Valor p*
Cambio de salud	80 (20-100)	100 (20-100)	0,431
Dolor corporal	79 (41-100)	100 (22-100)	0,576
Desempeño emocional	100 (0-100)	100 (0-100)	0,450
Desempeño físico	25 (0-100)	50 (0-100)	0,250
Función física	70 (15-95)	77,5 (30-100)	0,175
Función social	100 (37-100)	100 (50-100)	0,857
Salud mental	78 (28-100)	84 (32-100)	0,981
Vitalidad	72,5 (25-100)	75 (20-100)	0,855
Salud general	63,1 (22,5)	65 (0-100)	0,410

Tabla 5. MOS SF-36 grupo intervención y control al inicio y a las ocho semanas.

	Inicio			2 Meses		
	Programa ejercicio supervisado	Ejercicio basado en la comunidad	Valor p*	Programa ejercicio supervisado	Ejercicio basado en la comunidad	Valor p*
Cambio de salud	60 (20-100)	80 (20-100)	0.031	100 (20-100)	100 (20-100)	0.705
Dolor corporal	100 (22-100)	79 (41-100)	0.116	100 (22-100)	100 (22-100)	0.305
Desempeño emocional	66 (0-100)	100 (0-100)	0.167	100 (33-100)	100 (0-100)	0.163
Desempeño físico	50 (0-100)	25 (0-100)	0.678	100 (0-100)	50 (0-100)	0.124
Función física	70 (30-100)	70 (15-95)	0.83	85 (65-100)	77,5 (30-100)	0.117
Función social	100 (25-100)	100 (37-100)	0.926	100 (100-100)	100 (50-100)	0.154
Salud mental	72 (8-100)	78 (28-100)	0.283	88 (48-100)	84 (32-100)	0.790
Vitalidad	65 (5-100)	72,5 (25-100)	0.396	72,5 (45-100)	75 (20-100)	0.790
Salud general	61,1 (25,6)	63,1 (22,5)	0.705	77,5 (5-95)	65 (0-100)	0.104
Medianas (valor mínimo y máximo) *Prueba U de Mann Whitney.						

rápido como respuesta a los estímulos asociados a la falla cardíaca (22).

Los estudios iniciales demostraron correlación entre los niveles de péptidos natriuréticos y el deterioro de la función ventricular (23-25), por lo que se constituyeron en herramienta diagnóstica (26) y posteriormente pronóstica (27-29); además, fueron probados como alternativa terapéutica por su efecto diurético y vasodilatador con resultados iniciales alentadores, pero posteriormente se comprobó un efecto benéfico marginal, por lo que su uso ha disminuido en la actualidad (30, 31).

Esta claro que la alteración de la capacidad funcional de los pacientes con falla cardíaca no se correlaciona con la función cardíaca, puesto que tanto factores hemodinámicos periféricos como la disfunción del músculo esquelético y alteraciones ventilatorias explican en mayor parte el deterioro (32). En la literatura existen numerosos estudios (33-38), incluidos ensayos clínicos controlados y guías donde se demuestra la seguridad, eficacia y mejoría de resultados cardiovasculares (mortalidad y hospitalizaciones de origen cardiovascular HR 0.89 IC 95% 0.81-0.99; p=0.03), así como de la capacidad funcional y calidad de vida relacionada con la salud mediante la realización de ejercicio aeróbico y de resistencia, al igual que con el ejercicio continuo y en intervalos en pacientes estables con insuficiencia cardíaca clase funcional II, III y IV según la NYHA con disfunción tanto sistólica como diastólica en varios grupos etarios con nivel de evidencia B. Adicionalmente, el ejercicio regular puede proteger la función endotelial (39), evidenciado por disminución de las moléculas de adhesión vascular, el fibrinógeno y otros

marcadores (12), e incluso la actividad inflamatoria en cardiomiopatía dilatada idiopática (40).

Nuestro estudio evaluó los efectos de un programa de ejercicio supervisado en comparación con un programa basado en la comunidad durante ocho semanas en una población de pacientes con falla cardíaca no sólo desde el punto de vista hemodinámico sino también funcional, encontrando que la realización de dicho protocolo no modificó significativamente los niveles de Pro-Péptido Natriurético Cerebral (Pro-PNC₁₋₇₆), así como tampoco el consumo de oxígeno, ni el desempeño en la prueba de esfuerzo o en la caminata de seis minutos; sin embargo, mostró una tendencia a la mejoría de dichos parámetros en ambos grupos sin presentar eventos adversos relacionados con el ejercicio.

Estos resultados están en contra de la evidencia previa que aduce disminución de la actividad neurohormonal relacionado con el ejercicio físico (renina plasmática, angiotensina II, aldosterona, vasopresina y endotelina) (9); los niveles de péptido natriurético disminuyen entre 20 y 49% con una reducción de la resistencia vascular periférica hasta de 75% que se reflejó en un aumento del gasto cardíaco de 25% y en el consumo de oxígeno entre 12 y 31% según la modalidad de intervención aplicada (17% en pacientes que realizan ejercicio aeróbico y 15% combinado con ejercicios de estiramiento) (8, 11, 41-43) y todos estos efectos se acompañan de la disminución de los síntomas en reposo y el aumento de la capacidad de realizar actividades de la vida diaria y de la calidad de vida; además de tener impacto en la morbimortalidad y las hospitalizaciones de los pacientes sin reportes de muertes directamente relacionadas con la realización del ejercicio (44, 45).

Algunos estudios acerca del impacto del ejercicio en la disminución de los niveles del péptido natriurético cerebral (11, 46-48) demuestran que la magnitud del efecto se modifica según la modalidad del ejercicio y el gasto energético semanal alcanzado y definen un consumo mínimo de 400-450 Kcal por semana para poder obtener los resultados esperados. En el presente estudio el entrenamiento se realizó básicamente mediante ejercicio aeróbico cardiovascular dos veces por semana con algunas sesiones de ejercicio de resistencia, sin ejercer un control estricto del gasto calórico por sesión lo que pudo afectar la disminución de los niveles de Pro-PNC₁₋₇₆ y la poca mejoría de la capacidad funcional de los pacientes medidas con el VO₂ y los METS.

Hay reportes en la literatura (49-52) en los cuales no se demostró disminución significativa de los niveles del PNC y del NT pro-PNC a pesar de lograr un impacto significativo en la capacidad funcional y los parámetros hemodinámicos de los pacientes, con diversas modalidades de ejercicio. Proponen como explicación teórica el hecho de que la práctica de ejercicio en pacientes con falla cardíaca modifica principalmente el funcionamiento del músculo esquelético periférico, lo que conduce a una mejoría en la capacidad funcional, pero no tiene un efecto directo en los cardiomiocitos y por consiguiente sobre los niveles de pro-PNC y PNC; todo lo anterior se suma al periodo de intervención llevado a cabo por los pacientes en este estudio de tan sólo ocho semanas durante las cuales se alcanza un acondicionamiento cardiovascular mínimo, pero no modifica los parámetros neurohormonales que se alteran en la disfunción ventricular y que es corto cuando se compara con otras estrategias publicadas hasta ahora (11, 33, 46, 47). Una revisión sistemática demuestra que los niveles de NT-proPNC pueden modificarse con el ejercicio aeróbico; sin embargo, hay gran heterogeneidad entre lo estudios y los resultados son limitados a pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección reducida (53).

Consideramos que otras variables involucradas impidieron alcanzar el cambio en los niveles de PNC esperado con el plan de ejercicio supervisado; el efecto sumatorio de otros factores descritos en la literatura como la edad, el sexo y las comorbilidades asociadas (hipertensión arterial, enfermedad coronaria y diabetes mellitus) que de manera intrínseca pueden aumentar los niveles del PNC y el Pro-PNC₁₋₇₆; de igual forma plantean que las mujeres tienen mayores concentraciones basales de ambas hormonas por el influjo hormonal durante el periodo fértil combinado con un aumento en el grosor de las paredes del septum ventricular en la posmenopausia; también se ha reportado un aumento gradual de los valores de estas hormonas asociado al envejecimiento por un incremento en la fibrosis cardíaca como resultado de la tensión en las paredes ventriculares (54, 55). De la misma forma otras enfermedades cardiovasculares y no cardíacas se han asociado a un aumento en los niveles de estas hormonas; entre las últimas están la nefropatía diabética, el accidente cerebrovascular agudo, la hipertensión arterial y la disnea de origen no cardíaco (56), algunos de

ellos se consideraron como criterio de exclusión pero otros no, lo que pudo haber influido en los resultados, de igual forma no se realizó un análisis por subgrupos según el género o las patologías de base relacionadas que permitiera individualizar los desenlaces.

Los pacientes sometidos a intervención tuvieron niveles de Pro-PNC₁₋₇₆ menores de 500 pg/mL a pesar de que la mayoría tenían una clasificación funcional III de la NYHA; sin embargo, presentaron disminución de los niveles hormonales con la realización de ambos programas de entrenamiento sin sufrir efectos adversos relacionados con el ejercicio además de presentar mejoría estadísticamente significativa en la mayoría de las dimensiones del MOS SF-36 en el grupo de ejercicio supervisado, éstos hacen parte del análisis de resultados centrados en el paciente que constituyen el principal objetivo al momento de analizar el impacto de una intervención y se asocian a una mejor calidad de vida (2).

Conclusiones

La realización de programas de rehabilitación que incluyen protocolo de ejercicio supervisado en pacientes con falla cardíaca crónica mejora la calidad de vida relacionada con la salud, sin cambiar significativamente la activación neurohormonal asociada a la disfunción cardiovascular, en forma segura, en cuanto a eventos adversos relacionados con la actividad física.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención del sector público o privado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Referencias

1. **Rathi S, Deedwania PC.** The epidemiology and pathophysiology of heart failure. *Med Clin North Am.* 2012; 96(5): 881-90.
2. **Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ et al.** 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016; 10.1002/ehf.592.
3. **Simon G, Pearse, Martin R, Cowie.** Heart failure: classification and pathophysiology. *Medicine* 2014; 42 (10): 556-561.
4. **Kemp CD1, Conte JV.** The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol.* 2012; 21(5): 365-71. doi: 10.1016/j.carpath.2011.11.007.
5. **Wei CM, Heublein DM, Perrella MA, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG et al.** Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993; 88(3): 1004-9.
6. **van Veldhuisen DJ, Linssen GC, Jaarsma T, van Gilst WH, Hoes AW, Tijssen JG et al.** B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(14): 1498-506. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.044.
7. **Sénior JM, Plata JA, Navas C.** Prevalencia de patología musculoesquelética asociada al síndrome de falla cardíaca. *Acta Med Col* 2014; 39: 233-237.
8. **Maria Sarullo F, Gristina T, Brusca I, Milia S, Raimondi R, Sajeva M et al.** Effect of physical training on exercise capacity, gas exchange and N-terminal probrain natriuretic peptide levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13 (5): 812-7.
9. **Gademan MG, Swenne CA, Verwey HF et al.** Effect of exercise training on autonomic derangement and neurohumoral activation in chronic heart failure. *J Card Fail.* 2007; 13(4): 294-303
10. **Strzelczyk TA, Cusick DA, Pfeifer PB et al.** Value of the Bruce protocol to

- determine peak exercise oxygen consumption in patients evaluated for cardiac transplantation. *Am Heart J*. 2001; **142**(3): 466-75.
11. Passino C, Severino S, Polletti R, Piepoli MF, Mammini C, Clerico A et al. Aerobic training decreases B-type natriuretic peptide expression and adrenergic activation in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**(9): 1835-9.
 12. Aksoy S1, Findikoglu G, Ardic F, Rota S, Dursunoglu D. Effect of 10-Week Supervised Moderate-Intensity Intermittent vs. Continuous Aerobic Exercise Programs on Vascular Adhesion Molecules in Patients with Heart Failure. *Am J Phys Med Rehabil*. 2015; **94** (10 Suppl 1): 898-911. doi: 10.1097/PHM.0000000000000306.
 13. Carvalho VO, Mezzani A. Aerobic exercise training intensity in patients with chronic heart failure: principles of assessment and prescription. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; **18**(1): 5-14.
 14. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002; **106**(14): 1883-92.
 15. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; **122**(2): 191-225. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181e52e69.
 16. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986; **60**(6): 2020-7.
 17. Svedahl K, Macintosh BR. Anaerobic threshold: the concept and methods of measurement. *Can J Appl Physiol* 2003; **28**(2): 299-323.
 18. Lugo LH, Garcia HI, Gomez C. Reliability of SF-36 quality of life in health questionnaire in Medellin, Colombia. *Rev Fac Nac Salud Publica*. 2006; **24**(2): 37-50.
 19. Zung WW. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1965; **12**: 63-70.
 20. Pérez A, Rodríguez MN, Gil JF, et al. Tamaño de la muestra. Versión 1.1. Pontificia Universidad Javeriana. Unidad de Epidemiología Clínica [internet]. [Citado: 20 de octubre del 2010]. Disponible en: <http://hermes.javeriana.edu.co/tamamu>.
 21. Cohen J. Statistical Power analysis for the Behavioral Sciences. Second edition. New York, 1988, p.69.
 22. Wilkins MR, Redondo J, Brown LA. The natriuretic-peptide family. *Lancet*. 1997; **349**(9061): 1307-10.
 23. Cowie MR, Jourdain P, Maisel AS, Dahlstrom U, Follath F, Isnard R, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J*. 2003; **24**(19): 1710-8.
 24. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation*. 2002; **105**(5): 595-601.
 25. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002; **347**(3): 161-7.
 26. Chircop R, Jelinek GA. B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in the emergency department. *Emerg Med Aust* 2006; **18**(2): 170-9.
 27. Wang T, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004; **350**(7): 655-63.
 28. Núñez J, Núñez E, Robles R, Bodí V, Sanchis J, Carratalá A, et al. Prognostic value of brain natriuretic peptide in acute heart failure: mortality and hospital readmission. *Rev Esp Cardiol*. 2008; **61**(12): 1332-7.
 29. Wettersten N, Maisel AS. Biomarkers for Heart Failure: An Update for Practitioners of Internal Medicine. *Am J Med*. 2016; **129**(6): 560-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.01.013.
 30. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, Abraham WT, Bourge RC, Johnson AD, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N Engl J Med*. 2000; **343**(4): 246-53.
 31. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011; **365**(1): 32-43. doi: 10.1056/NEJMoa1100171.
 32. Selig SE, Levinger I, Williams AD, Smart N, Holland DJ, Maiorana A, et al. Exercise & Sports Science Australia Position Statement on exercise training and chronic heart failure. *J Sci Med Sport*. 2010; **13**(3): 288-94. doi: 10.1016/j.jsams.2010.01.004
 33. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; **301**: 1439-50.
 34. Fu T, et al. Aerobic interval training improves oxygen uptake efficiency by enhancing cerebral and muscular hemodynamics in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2013; **167**(1): 41-50
 35. Neil Smart, Thomas H. Marwick. Exercise Training for Patients with Heart Failure: A Systematic Review of Factors that Improve Mortality and Morbidity. *Am J Med* 2004; **116**: 693-706.
 36. Sandri M, Kozarez I, Adams V, et al. Age-related effects of exercise training on diastolic function in heart failure with reduced ejection fraction: the Leipzig Exercise Intervention in Chronic Heart Failure and Aging (LEICA) Diastolic Dysfunction Study. *Eur Heart J* 2012; **33**(14): 1758-6.
 37. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007; **115**(24): 3086-94.
 38. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2007; **116**: 572-84.
 39. Kobayashi N, Tsuruya Y, Iwasawa T, Ikeda N, Hashimoto S, Yasu T, et al. Exercise training in patients with chronic heart failure improves endothelial function predominantly in the trained extremities. *Circ J* 2003; **67**: 505e-10.
 40. Byrkjeland RI, Nilsson BB, Westheim AS, Arnesen H, Seljeflot I. Inflammatory markers as related to disease severity in patients with chronic heart failure: limited effects of exercise training. *Scand J Clin Lab Invest* 2011; **71**(7): 598-605. doi: 10.3109/00365513.2011.598943.
 41. Kobayashi N, Tsuruya Y, Iwasawa T, Ikeda N, Hashimoto S, Yasu T, et al. Exercise training in patients with chronic heart failure improves endothelial function predominantly in the trained extremities. *Circ J* 2003; **67**: 505e10.
 42. Conraads VM, Beckers P, Vaes J, Martin M, Van H, V, De Maeyer C, et al. Combined endurance/resistance training reduces NT-proBNP levels in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2004; **25**: 1797e805.
 43. Yeh GY, Wood MJ, Lorell BH, Stevenson LW, Eisenberg DM, Wayne PM, et al. Effects of tai chi mind-body movement therapy on functional status and exercise capacity in patients with chronic heart failure: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2004; **117**: 541e8.
 44. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **(4)**: CD003331. doi: 10.1002/14651858.CD003331
 45. Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med* 2004; **116**(10): 693-706
 46. Smart NA, Steele M. Systematic review of the effect of aerobic and resistance exercise training on systemic brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal BNP expression in heart failure patients. *Int J Cardiol* 2010; **140**: 260-265
 47. Smart NA, Meyer T, Butterfield JA, et al. Individual patient meta-analysis of exercise training effects on systemic brain natriuretic peptide expression in heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2012; **19**(3): 428-35
 48. Meyer T, Schwaab B, Gorge G, Scharhag J, Herrmann M, Kindermann W. Can serum NT-proBNP detect changes of functional capacity in patients with chronic heart failure? *Z Kardiol* 2004; **93**(7): 540-5.
 49. Arad M, Adler Y, Koren-Morag N, et al. Exercise training in advanced heart failure patients: Discordance between improved exercise tolerance and unchanged NT-proBNP levels. *Int J Cardiol* 2008; **126**: 114-9.
 50. Nilsson BB, Westheim A, Risberg MA, et al. No effect of group-based aerobic interval training on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with chronic heart failure. *Scand Cardiovasc J* 2010; **44**(4): 223-9.
 51. Kokkinos PF, Choucair W, Graves P, Papademetriou V, Ellahham S. Chronic heart failure and exercise. *Am Heart J*. 2000; **140**: 21 - 8.
 52. Jonsdottir S, Andersen KK, Sigurosson AF, Sigurosson SB. The effect of physical training in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006; **8**(1): 97-101.
 53. Cipriano G Jr, Cipriano VT, da Silva VZ, et al. Aerobic exercise effect on prognostic markers for systolic heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2014; **19**: 655-67.
 54. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessi D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults; effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; **40**: 371-7.
 55. Balion C, Santaguida PL, Hill S, et al. Testing for BNP and NT-proBNP in the diagnosis and prognosis of heart failure. *Evid Rep Technol Assess* 2006; **(142)**: 1-147.
 56. Tsai SH1, Lin YY, Chu SJ, Hsu CW, Cheng SM. Interpretation and use of natriuretic peptides in non-congestive heart failure settings. *Yonsei Med J*. 2010; **51**(2): 151-63. doi: 10.3349/ymj.2010.51.2.151.