

# Efecto del ejercicio físico sobre el péptido natriurético cerebral en pacientes con insuficiencia cardíaca: una revisión sistemática

M.Sc. José Andrés Trejos-Montoya<sup>1</sup>

1. Centro de Rehabilitación Cardiovascular  
Escuela de Ciencias del Movimiento Humano y Calidad de Vida  
Universidad Nacional, Costa Rica  
Correo electrónico: jtrejos@una.cr; Teléfono: (506) 2562-6975

Recibido 04 de mayo de 2020. Aceptado 30 de mayo de 2020.

## RESUMEN

El entrenamiento aeróbico (EA) está demostrando ser un tratamiento no farmacológico que genera una mejora en el péptido natriurético cerebral (BNP), lo que disminuye el riesgo de mortalidad del paciente con insuficiencia cardíaca (IC). Sin embargo, no se ha observado el efecto de la alta intensidad, el entrenamiento intervalico o la combinación con contra resistencia (concurrente). En general, el ejercicio físico produce disminuciones en los biomarcadores cardíacos (BNP y NT-proBNP), sugiriendo una mejora general en el perfil neuro-hormonal de los pacientes con IC.

**Propósito:** revisar la evidencia científica sobre la efectividad de distintas modalidades de ejercicio físico en la disminución del BNP y del NT-proBNP en pacientes con IC.

**Metodología:** Esta revisión sistemática se desarrolló con base en los criterios PICOS, se realizó una búsqueda de los artículos científicos mediante bases de datos electrónicas, tales como: "PubMed", "Academic Search Ultimate", "SportDiscus" y "ScienceDirect". Se accedió a estas bases de datos por medio de la plataforma "EBSCO host". Los términos de búsqueda (frase booleana) o palabras clave fueron los siguientes: ("heart failure") AND ("cardiac rehabilitation" OR "exercise" OR "training") AND ("brain natriuretic peptide" OR "atrial natriuretic peptide") NOT ("animals" OR "rat"). Las búsquedas se realizaron entre enero y marzo de 2020.

**Resultados:** se revisaron un total de 1623 estudios, donde al final se incluyeron 22 artículos cualitativos para realizar esta revisión sistemática de literatura. Se analizaron un total de 1601 pacientes con IC y se observa una disminución del BNP con el EA entre un 6.7% y un 50.5%. Con respecto al EC, se observa que no hay efectos significativos en la disminución del BNP, ya que se reporta una disminución de tan solo 1% y un incremento de un 67.4%. En relación con el NT-proBNP, se encontraron disminuciones significativas entre un 13.6% y un 71.7% con el EA y entre un 2.5% y un 36.7% con el EC, pero también se encontraron aumentos en esta variable.

**Conclusiones:** Tanto el EA como el EC genera efectos positivos sobre BNP y NT-proBNP en pacientes con IC, en comparación con aquellos que no realizan ningún tipo de ejercicio físico.

**PALABRAS CLAVE:** insuficiencia cardíaca, biomarcadores, aeróbico, concurrente.

## ABSTRACT

Aerobic training (AE) is proving to be a non-pharmacological treatment that generates an improvement in the cerebral natriuretic peptide (BNP), which reduces the risk of mortality of the patient with heart failure (HF). However, the effect of high intensity, interval training, or combination with resistance training (complex or concurrent) has not been observed. In general, physical exercise produces decreases in cardiac biomarkers (BNP and NT-proBNP), suggesting a general improvement in the neuro-hormonal profile of patients with HF.

**Objective:** To review the scientific evidence on the effectiveness of different physical exercise modalities in decreasing BNP and NT-proBNP in patients with HF.

**Methodology:** This systematic review was developed based on the PICOS criteria, a search for scientific articles was carried out using electronic databases, such as: "PubMed", "Academic Search Ultimate", "SportDiscus" and "ScienceDirect". These databases are accessed through the "EBSCO host" platform. The search terms (Boolean phrase) or keywords were as follows: ("heart failure") AND ("cardiac rehabilitation" OR "exercise" OR "training") AND ("brain natriuretic peptide" OR "atrial natriuretic peptide") NOT ("animals" OR "rat"). The searches were carried out between January and March 2020.

**Resulted:** A total of 1623 studies were reviewed, where in the end 21 qualitative articles were included to carry out this

Efecto del ejercicio físico sobre el péptido natriurético cerebral en pacientes con insuficiencia cardíaca: una revisión sistemática

M.Sc. José Andrés Trejos-Montoya



systematic literature review. A total of 1601 patients with HF were analyzed and was observed a decrease in BNP with AD between 6.7% and 50.5%. Regarding the EC, it is observed that there are no significant effects in the decrease of the BNP, since a decrease of only 1% and an increase of 67.4% are reported. In relation to the NT-proBNP, significant decreases were found between 13.6% and 71.7% with the EA and between 2.5% and 36.7% with the EC, but increases were also found in this variable.

**Conclusions:** Both EA and EC generate positive effects on BNP and NT-proBNP in patients with HF, compared to patients who did not do any type of physical exercise.

**Key words:** heart failure, biomarkers, aerobic, concurrent.

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico complejo que genera la incapacidad del corazón para bombear sangre, el cual es resultado de un deterioro estructural y funcional del llenado o eyección del flujo coronario ventricular (1,2). Esta enfermedad normalmente está acompañada de un crecimiento concéntrico anormal o una extrema dilatación de las cavidades cardíacas, lo que genera una disminución de la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (VI), aumentando así el riesgo de mortalidad de paciente con IC (3). La IC es la condición final de todas las enfermedades cardiovasculares, ya que afecta la función cardíaca y circulatoria (4). Por lo cual, el diagnóstico temprano de esta enfermedad es crucial para el manejo, control y la supervivencia del paciente (5). No obstante, este puede ser difícil, especialmente en las etapas iniciales (6).

Estudios como la ecocardiografía son fundamentales en el diagnóstico de la IC, por su precisión y exactitud (6). Sin embargo, en los últimos años se ha encontrado nuevas tecnologías alternativas que han mejorado la comprensión y diagnóstico de la IC, como la medición de los biomarcadores inflamatorios, la cual es precisa en su medición y que están más disponibles en casos de emergencia (5,7,8). Los biomarcadores inflamatorios son sustancias que sintetiza y libera el miocardio en respuesta a un aumento del estrés de la pared cardíaca debido a la sobrecarga de volumen o presión ejercida por una enfermedad cardíaca (9,10). Estas son un complemento de la historia clínica, exploración física estándar y evaluaciones como la prueba de esfuerzo y la ecocardiografía (11). Su utilidad radica en un proceso integral de diagnóstico de la IC, que ayuda en la estratificación de riesgo del paciente con IC y a tener un mayor manejo y control del tratamiento, lo conlleva a una mejoría de la enfermedad (12,13).

El aumento de los niveles de los biomarcadores incluyen en muchos procesos que conllevan el deterioro de la función cardiovascular, entre los cuales se destaca el estiramiento miocárdico, lesión de miocitos, fibrosis, remodelación de la matriz, inflamación, estrés oxidativo y la activación neurohumoral (12,14). El péptido natriurético cerebral (BNP) y su forma inerte más estable, la porción amino o terminal N

(NT-proBNP) es el biomarcador cardíaco estándar de oro en la IC por su efecto de estiramiento miocárdico (13,14). Además, están altamente correlacionados con el deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), lo que aumenta la mortalidad de los pacientes con IC entre un 20 y 25% (9). También, en la actualidad se han generado investigaciones que demuestran una mayor gama de biomarcadores novedosos y emergentes, como la supresión de la tumorigenicidad 2 (ST2) y la galectina-3 (Gal-3) que refuerzan el diagnóstico de la IC y se muestran como predictores de muerte cardíaca súbita (15,16). Los valores bajos de NT-proBNP se asocian con un menor riesgo de muerte, independientemente de la edad, el sexo y la FEVI (9).

Se ha demostrado que el entrenamiento aeróbico (EA) o su combinación con contra resistencia, también conocido como entrenamiento concurrente (EC) son tratamientos no farmacológicos adicionales que generan una disminución de riesgo de mortalidad del paciente con IC al producir disminuciones en el BNP y NT-proBNP (17). Se ha demostrado que los biomarcadores cardíacos disminuyen después de un programa de rehabilitación cardíaca (RC) entre los 3 y 6 meses de entrenamiento, sugiriendo una mejora general en el perfil neuro-hormonal de los pacientes con IC (4,18–21). Se ha demostrado que el EA moderado logra disminuciones del NT-proBNP y en combinación con las disminuciones de la norepinefrina plasmática se logra una disminución de la mortalidad a largo plazo (22). Otro estudio asoció la disminución de un 37.4% en el BNP y de un 28.3% en el NT-proBNP con el aumento de la capacidad funcional y del volumen de oxígeno máximo ( $VO_2$  máx) de los pacientes con IC (23). Por lo cual, el propósito de esta revisión sistemática de literatura es revisar la evidencia científica sobre la efectividad de distintas modalidades de ejercicio físico en la disminución del biomarcador péptido natriurético cerebral (BNP) y su forma inerte más estable, la porción amino o terminal N (NT-proBNP) de pacientes con IC.

## METODOLOGÍA

Esta revisión sistemática de literatura se desarrolló siguiendo los acuerdos PRISMA para los ítems de informes preferidos para revisiones sistemáticas y meta-análisis (24).

## Crterios de Elegibilidad

Estos criterios fueron determinados por el autor y siguen la normativa PICOS. Se tomaron en cuenta estudios que cumplieran con los siguientes criterios: a) estudios controlados y aleatorios; b) pacientes con diagnóstico de IC, c) pacientes adultos, mayores de 18 años y de ambos sexos, d) estudios de efecto crónico que hayan realizado medición de pre y post y que contengan la media y desviación estándar; e) estudios publicados en inglés, español o portugués.

## Búsqueda de literatura

La búsqueda de los artículos científicos para esta revisión sistemática se llevó a cabo mediante la utilización de bases de datos electrónicas, tales como: "PubMed", "ScienceDirect", "Academic Search Ultimate" y "SportDiscus", se accede a estas bases de datos por medio de la plataforma "EBSCO host". Los términos de búsqueda (frase booleana) o palabras clave fueron los siguientes: ("heart failure") AND ("cardiac rehabilitation" OR "exercise" OR "training") AND ("brain natriuretic peptide" OR "atrial natriuretic peptide") NOT ("animals" OR "rat"). Se revisó las referencias de los artículos incluidos para identificar otros estudios potencialmente elegibles. Se buscó el texto completo de los estudios en las mismas bases de datos, por medio de las plataformas virtuales ResearchGate y Cross Ref o se solicitaron a los autores por vía de correo electrónico. Las búsquedas fueron realizadas entre enero y marzo de 2020.

## Selección de estudios y codificación de la información

La búsqueda y extracción de los estudios fue realizada por el investigador principal, se analizaron de forma independiente los títulos y resúmenes de cada artículo encontrado, con el fin de observar y considerar cuál era un posible artículo elegible. Posteriormente se analizaba el texto completo para analizar si cumplían con los criterios de elegibilidad. Para la extracción de los datos se confeccionó una hoja de codificación de datos utilizando el programa Excel (Excel 2016; Microsoft). Además, se evaluó la calidad metodológica de los estudios mediante el uso de la herramienta Escala PEDro. Se revisaron los aspectos de la población de estudio, la intervención realizada, el período de seguimiento y las mediciones de los resultados.

## RESULTADOS

Se revisaron un total de 1623 estudios, donde finalmente se incluyeron 22 estudios cuantitativos que cumplieron con los criterios de elegibilidad (ver Figura 1). El año de publicación de los estudios incluidos estuvo entre el 2002 y 2018. Se analizaron un total de 1601 pacientes con IC de ambos sexos, con una edad promedio de  $61.1 \pm 6.3$  años y una FEVI de  $32.1 \pm 8\%$ . Los programas de ejercicio físico promediaron  $39.7 \pm 21.4$  sesiones.

Se observa una disminución significativa del BNP con el EA entre un 6.7% y un 50.5% (25–28), como se muestra en la tabla 1. Mientras que aquellos pacientes que no realizaron ningún tipo de ejercicio incrementaron el BNP entre un 1.9% y un 18.1% (20,26–29). Sin embargo, algunos estudios reportaron disminuciones del BNP en sus grupos controles entre un 1% y un 6%, sin ser estadísticamente significativo (30–32), los investigadores indicaron que estos efectos son producidos posiblemente por los medicamentos suministrados (ver tabla 3).

Con respecto al EC, fueron pocos los estudios encontrados que analizaran el BNP, pero se observa que no hay efectos significativos en la disminución de esta variable, ya que se reporta una disminución de tan solo 1% ( $p > .050$ ) (33) y un incremento de un 67.4% (34). Sin embargo, la poca investigación, el tamaño de la muestra de los estudios y las diversas metodologías del entrenamiento de contra resistencia no permiten dar una conclusión exacta acerca de los beneficios del EC en la mejora del BNP (ver tabla 2).

En relación con el NT-proBNP, existe discrepancia entre los resultados encontrados, tanto en el EA como en el EC, ya que se encontraron disminuciones significativas entre un 13.6% y un 71.7% con el EA (18,22,35–37) y entre un 2.5% y un 36.7% con el EC (17,38), pero se encontraron también se obtuvieron aumentos entre un 2.1% y un 28.9% con el EA (39,40) y de un 8.9% con el EC (41), como se muestran en las tablas 1 y 2. Aquellos pacientes con IC que no realizaron ninguna modalidad de ejercicio físico presentaron un aumento en el NT-proBNP entre un 6.1% y un 17.2% (20,29,38), como se muestra en la tabla 3.

La gran discrepancia en los resultados del EC tanto en el BNP como en el NT-proBNP pueden ser generadas porque hay una gran diversidad de los protocolos de contra resistencia utilizados en los estudios, donde se aplicaron circuitos (33), programas con mucha diferencia en la cantidad de repeticiones (34,38) y algunos estudios con muy pocos ejercicios, donde realizaban entre 4 y 5 ejercicios de contra resistencia (17,18,41). Con respecto a la discrepancia en los resultados del EA, una posible explicación es la heterogeneidad de los pacientes, donde algunos estudios presentaban pacientes más avanzados en su enfermedad y con mayores niveles de BNP o NT-proBNP. También, debido a la diversidad de tratamientos farmacológicos, donde algunos estudios trataban a la mayoría de la muestra con  $\beta$ -bloqueadores, mientras otros a solo un 25% y un 50% de la población estudiada. Este medicamento genera un mayor efecto en la disminución del BNP (26).

## DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue analizar la evidencia científica sobre la efectividad del EA y EC en la disminución del BNP y NT-proBNP en pacientes con IC, el cual evidenció que existe mucha variabilidad en los resultados, pero en su mayoría son favorables en la mejora de este biomarcador. Se ha

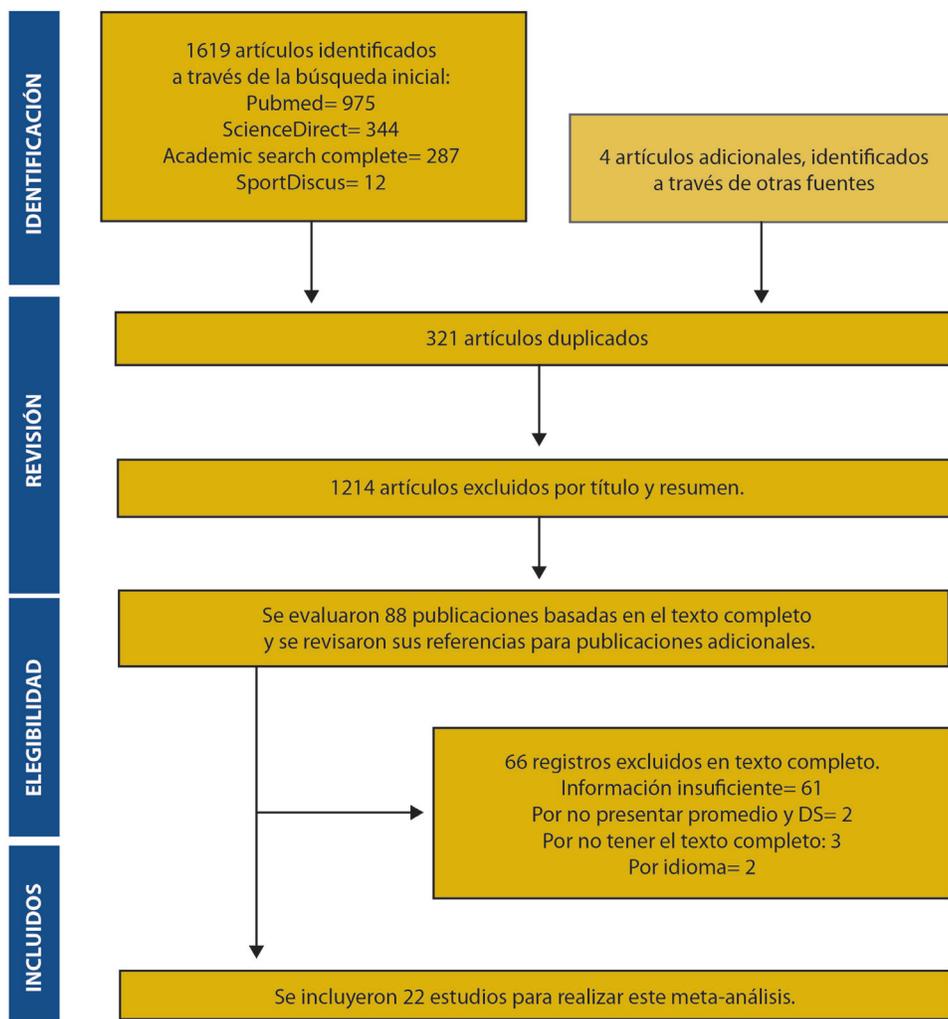


Figura 1. Diagrama de flujo de artículos científicos incluidos.

demonstrado la eficiencia del ejercicio físico moderado de tipo aeróbico o de contrarresistencia, donde han generado una disminución significativa en el BNP y NT-proBNP, sin embargo, se relaciona este beneficio con entrenamientos que generen un gasto energético mayor a 400 kcal por sesión (43). Adicionalmente, se ha reportado que entrenamientos convencionales como el EA y de contra resistencia disminuyen significativamente tanto el BNP ( $p = .006$ ) como el NT-proBNP ( $p = .007$ ), mientras que aquellos no tradicionales como el yoga y tai chi no presentan beneficios favorables en la disminución de este biomarcador en pacientes con IC (44).

Se ha evidenciado que aquellos programas de entrenamiento físico que tuvieron un mayor volumen e intensidad presentaron mayores mejorías (44). Sin embargo, en esta revisión sistemática se denota que los programas de mayor intensidad no fueron los más efectivos. En cambio, generaron un aumento en el NT-proBNP, como se demuestra en un estudio donde utilizaron un protocolo de EA con una intensidad entre 15 y 18 de la escala de esfuerzo percibido de Borg (RPE

de 6 a 20) y encontraron un incremento del NT-proBNP de un 18.6% (40). De manera similar, otro estudio que diseñó un protocolo de EA con una intensidad mayor al 75% obtuvieron un incremento del NT-proBNP de un 28.9%, sin ser estadísticamente significativo (39).

Metodologías como el entrenamiento intervalico de alta intensidad (HIIT) es contradictorio en los resultados encontrados, ya que hay mucha variabilidad en la disminución de este biomarcador. Hay estudios que no presentaron efectos en la disminución del NT-proBNP ( $p = .068$ ), aunque se haya utilizado una intensidad del 95% de la frecuencia cardíaca máxima (36). Sin embargo, en otro estudio encontraron un efecto significativo ( $p < .050$ ), demostrando una disminución de un 40% del NT-proBNP y aplicaron un protocolo de HIIT de 3x4, en el cual se realizaban 3 minutos de baja intensidad entre el 50% y el 60% de la FCreserva y 4 minutos de alta intensidad entre el 90% y el 95% de la FCreserva durante 47 minutos, mientras que el EA a intensidades entre el 40% y 60% no influyó en los niveles de NT-proBNP (4). No obstante, este

**Tabla 1**

Resumen de las características y resultados de los estudios que realizaron la modalidad de entrenamiento aeróbico continuo o intervalico.

Estudio	Variable	Edad	NYHA	FEVI (%)	Tipo	n	Volumen (min)	Intensidad (%)	Sesiones	%Δ	p
Abolahrari et al., (2018)	NT-proBNP	58±10	I-III	34±6	MICT	25	45	40-70	21	-43.5	= .002
Aksoy et al., (2015)	NT-proBNP	63±7	II-III	50±7	INT	15	35 (1x0.5)	60-70	30	2.1	> .050
Aksoy et al., (2015)	NT-proBNP	59±7	II-III	52±5	MICT	15	35	50-75	30	28.9	> .050
Antonicelli et al., (2016)	NT-proBNP	76±5	I-II	47±13	MICT	170	30	60-70	36	-71.7	< .001
Ellingsen et al., (2017)	NT-proBNP	60	II-III	29±6	MICT	55	47	60-70	36	-15.9	= .068
Ellingsen et al., (2017)	NT-proBNP	65	II-III	29±6	HIIT	68	28 (3x4)	60-70x90-95	36	-13.6	= .068
Haseba et al., (2016)	BNP	68±12	I-III	36±12	MICT	28	40-60	50-70	36	-44.0	< .050
Isaksen et al., (2019)	BNP	66±9	I-III	34±7	HIIT	19	25 (3x4)	60-70x85	36	-23.7	= .090
Kobayashi et al., (2003)	BNP	55±2	II-III	29±2	MICT	14	30	UV	36	0.0	> .050
Malfatto et al., (2009)	BNP	65±11	II-III	31±6	MICT	27	40	60	36	-43.7	< .050
Meyer et al., (2004)	NT-proBNP	58±10	II-III	29±13	MICT	19	30-40	UV	48	-26.3	< .050
Nilsson et al., (2010)	NT-proBNP	68±8	II-III	30±8	MICT	39	50	15-18 Borg	16	18.6	< .050
Nishi et al., (2011)	BNP	51±14	II-III	18±4	MICT	33	40-60	30-50	36	-50.5	< .050
Norman et al., (2012)	BNP	56±3	II-IV	34±1	MICT	20	30	40-70	36	-6.7	< .050
Parrinello et al., (2010)	BNP	62±5	II-IV	39±4	MICT	11	30	50-70	50	-19.2	< .050
Passino et al., (2006)	NT-proBNP	60±2	I-III	35±2	MICT	44	30	65	108	-32.2	< .001
Passino et al., (2006)	BNP	60±2	I-III	35±2	MICT	44	30	65	108	-32.8	< .010
Rengo et al., (2014)	NT-proBNP	72±10	II-III	32±10	MICT	144	30	40-50	36	-27.4	< .001
Sandri et al., (2012)	NT-proBNP	50±5	II-III	27±6	MICT	15	20	70	16	-42.4	< .050
Sandri et al., (2012)	NT-proBNP	72±4	II-III	29±6	MICT	15	20	70	16	-44.6	< .050
Sarullo et al., (2006)	NT-proBNP	53±6	II-III	29±5	MICT	30	30	60-70	36	-57.6	= .023

**Abreviaciones:** NYHA= clasificación funcional de insuficiencia cardíaca; FEVI= fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Tipo= modalidad de entrenamiento cardiovascular; HIIT= entrenamiento interválico de alta intensidad; MICT= entrenamiento continuo de intensidad moderada; INT= interválico de moderada intensidad; CON= grupo control; n= participantes por grupo; min= minutos; UV= umbral ventilatorio; %Δ= porcentaje de cambio; p= significancia. La intensidad del ejercicio aeróbico se calculó utilizando la FC<sub>máx</sub>, Vo<sub>2</sub>máx o Vo<sub>2</sub>pico.

**Tabla 2**

Resumen de las características y resultados de los estudios que realizaron la modalidad de entrenamiento concurrente (ejercicio aeróbico combinado con contra resistencia).

Estudio	Variable	Edad	NYHA	FEVI (%)	Tipo	n	Volumen (min)	Intensidad (%)	Sesiones	%Δ	p
Abolahrari et al., (2018)	NT-proBNP	57±8	I-III	34±5	MICT	25	EA: 30 EC: 2 series, 10 rep, 4 ej.	EA: 40-70 EC: 40-60 RM	21	-33.1	= .004
Andersen et al., (2006)	BNP	68±6	II-III	41±13	MICT	21	EA: 15 EC: circuito, 3 series, 12 rep.	EA: 50 EC: 20-40 RM	40	-0.9	> .050
Conraads et al., (2004)	NT-proBNP	57±2	III	27±5	MICT	8	EA: 25 - 40 EC: 2 series, 15 rep, 4 ej.	EA: 90 (UV) EC: 50-60 RM	48	-23.0	< .050
Delagardelle et al., (2002)	NT-proBNP	58±7	II-III	28±6	MICT	22	EA: 40 EC: 4 series, 10 rep, 5 ej.	EA: 60-75 EC: 60-70 RM	40	8.9	= .001
Delagardelle et al., (2002)	NT-proBNP	59±6	II-III	26±8	MICT	23	EA: 40 EC: 4 series, 10 rep, 5 ej.	EA: 60-75 EC: 60-70 RM	40	-36.7	= .001
Gary et al., (2011)	BNP	59±11	II-III	23±8	MICT	12	EA: 30 EC: 2 series, 12 a 15 rep.	EA: 50-70 EC: 15 RPE	36	67.4	= .021
Van Berendoncks et al., (2010)	NT-proBNP	57±10	II-III	17	MICT	46	EA: 30 - 45 EC: 1-2 series, 10-15 rep, 9 ej.	EA: 90% (UA) EC: 50-60 RM	48	-2.5	< .050

**Abreviaciones:** NYHA= clasificación funcional de insuficiencia cardíaca; FEVI= fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Tipo= modalidad de entrenamiento cardiovascular; HIIT= entrenamiento interválico de alta intensidad; MICT= entrenamiento continuo de intensidad moderada; INT= interválico de moderada intensidad; CON= grupo control; n= participantes por grupo; min= minutos; UV= umbral ventilatorio; UA= umbral anaeróbico; EA= ejercicio aeróbico; EC= entrenamiento concurrente; RM= repetición máxima; RPE= escala de esfuerzo percibido de Borg; ej= ejercicios; rep= repeticiones; %Δ= porcentaje de cambio; p= significancia; NR= no registra. La intensidad del ejercicio aeróbico se calculó utilizando la FC<sub>máx</sub>, Vo<sub>2</sub>máx o Vo<sub>2</sub>pico.



**Tabla 3**  
Resumen de las características y resultados de los casos controles.

Estudio	Variable	Edad	NYHA	FEVI (%)	n	%Δ	p
Abolahrari et al., (2018)	NT-proBNP	57±9	I-III	35±6	25	-14.2	= .150
Aksoy et al., (2015)	NT-proBNP	57±5	II-III	52±6	15	-1.4	> .050
Andersen et al., (2006)	BNP	69±5	II-III	40±13	22	1.9	> .050
Antonicelli et al., (2016)	NT-proBNP	61±12	I-II	49±13	173	-28.8	< .001
Delagardelle et al., (2002)	NT-proBNP	58±7	II-III	28±6	9	-12.3	= .190
Delagardelle et al., (2002)	NT-proBNP	59±6	II-III	26±8	6	-34.9	= .170
Gary et al., (2011)	BNP	61±10	II-III	27±9	12	2.5	= .934
Isaksen et al., (2019)	BNP	69±9	II	30±8.1	11	-0.2	= .310
Kobayashi et al., (2003)	BNP	62±2	II-III	33±2	14	-6.0	> .050
Malfatto et al., (2009)	BNP	67±9	II-III	33±6	27	-0.9	> .050
Meyer et al., (2004)	NT-proBNP	54±9	II-III	30±11	23	-20.3	< .050
Nilsson et al., (2010)	NT-proBNP	71±1	II-III	31±10	39	-29.8	< .050
Nishi et al., (2011)	BNP	52±16	II-III	18±5	12	18.1	< .050
Norman et al., (2012)	BNP	63±3	II-IV	32±1	19	1.5	> .050
Parrinello et al., (2010)	BNP	63±5	II-IV	39±4	11	13.6	< .050
Passino et al., (2006)	NT-proBNP	61±2	I-III	32±3	41	6.1	< .001
Passino et al., (2006)	BNP	61±2	I-III	32±3	41	6.9	< .010
Sandri et al., (2012)	NT-proBNP	49±5	II-III	28±5	15	1.8	> .050
Sandri et al., (2012)	NT-proBNP	72±3	II-III	28±6	15	-2.4	> .050
Sarullo et al., (2006)	NT-proBNP	53±5	II-III	28±4	30	-9.1	= .023
Van Berendoncks et al., (2010)	NT-proBNP	61±12	II-III	19	34	17.2	> .050

**Abreviaciones:** NYHA= clasificación funcional de insuficiencia cardíaca; FEVI= fracción de eyección del ventrículo izquierdo; n= participantes por grupo; %Δ= porcentaje de cambio; p= significancia.

estudio se realizó con una muestra más pequeña (n= 7 por cada grupo), lo que pudo afectar su confiabilidad y potencia estadística. Otro estudio que realizó un similar protocolo de HIIT evidenciaron una disminución del BNP en un 23.7%, pero en este caso sin ser estadísticamente significativo ( $p = .090$ ) y utilizando un protocolo con una intensidad del 85% de la FC<sub>máx</sub> (30). Este componente de alta intensidad se debe desarrollar con mejores diseños de investigación e interpretarlos con mayor cautela, ya que son pocos los estudios que abordan este tema y no se conocen los efectos del HIIT a largo plazo.

Se denota la importancia del volumen de entrenamiento, dado que aquellos estudios que realizaron un mayor tiempo de sesión presentaron superiores efectos en la disminución del BNP y NT-proBNP. Un estudio encontró una disminución del NT-proBNP de un 71.7% ( $p < .001$ ) al realizar sesiones de entrenamiento superiores a los 30 minutos (35). Otro estudio demostró una disminución del NT-proBNP de un 43.5% ( $p = .002$ ) al incorporar un protocolo de sesiones entre 40 y 45 minutos (18). Similarmente, otro estudio utilizó sesiones con un tiempo total mayor a 30 minutos y con una intensidad

moderada (UV, entre 0.96 y 1.02 RER) y reportaron una disminución del NT-proBNP de un 26.3% ( $p < .050$ ) (42).

Con respecto al BNP, sucede algo congruente, ya que en un estudio donde encontraron una disminución de 50.5% ( $p < .050$ ) utilizaron un protocolo de EA con un volumen de 40 y 60 minutos por sesión (26). Adicionalmente, un estudio donde utilizaron solo 15 minutos de EA y no presentaron efectos significativos en la disminución del BNP, reduciéndose en tan solo 1% ( $p > .050$ ), evidenciando así la importancia de que el volumen de la sesión sea igual o mayor a 30 minutos por día (33).

El efecto a largo plazo es un factor importante para desarrollar adaptaciones en los biomarcadores BNP y NT-proBNP, ya que aquellos estudios donde se realizaron una mayor cantidad de semanas de entrenamiento o mayor número de sesiones presentaron disminuciones significativas, aunque realizaran sesiones menores o iguales a 30 minutos. Como lo reportado en un estudio donde encontraron una disminución del BNP de un 19.2% ( $p < .050$ ) en el grupo de pacientes con IC que realizó 50 sesiones de EA utilizando un tiempo de sesión de 30 minutos durante 4 meses (28). Otro estudio donde se realizaron 108 sesiones de EA durante 9 meses evidenció



una disminución del BNP en 32.2% ( $p < .001$ ) y del NT-proBNP de un 32.8% ( $p < .010$ ), aunque hayan hecho sesiones menores o iguales a 30 minutos (20).

Existe una congruencia entre los estudios al demostrar que aquellos pacientes que no realizan ningún tipo de ejercicio físico presenta un aumento de BNP o NT-proBNP lo que incrementa el riesgo de empeoramiento de la IC y de presentar un evento cardiovascular, según esta revisión sistemática existe un aumento entre el 1.9% y 18.1% entre ambos biomarcadores (20,26–29,33).

Tanto el EA como el EC provoca múltiples beneficios cardiovasculares que indirectamente logran una disminución en la producción y un aumento en la eliminación del BNP o NT-proBNP. Entre ellas se destacan las adaptaciones centrales, como la mejora en el volumen sistólico (precarga), volumen diastólico (postcarga), en la contractibilidad cardíaca, un efecto antirremodelado, mejora en la diferencia arteriovenosa de oxígeno, aumento del óxido nítrico y vasodilatación arterial (45–47). También, existen beneficios a nivel periférico, como la mejora en la función autónoma que conlleva a una disminución de las neurohormonas vasoconstrictoras como la angiotensina II, aldosterona, vasopresina, epinefrina y norepinefrina (48–50). Además, se observan cambios acompañados de mejoras en las enzimas antioxidantes y proteínas relacionadas con el estrés oxidativo que ayuda a mejorar la contractividad cardíaca, además de disminución de los niveles plasmáticos de mieloperoxidasa (MPO) e interleucina 6 (IL-6) (51,52).

## CONCLUSIONES

Tanto el EA como el EC genera efectos positivos sobre BNP y NT-proBNP en pacientes con IC, en comparación con aquellos que no realizan ningún tipo de ejercicio físico. Sin embargo, el EA moderado que se realice durante 3 o más meses fue el que mostró una mayor disminución del BNP y NT-proBNP. No obstante, existe mucha variabilidad en los resultados y en los protocolos aplicados, por lo cual no es concluyente indicar cual es la mejor modalidad de ejercicio físico. Se debe profundizar en la investigación futura el análisis de la intensidad del EA y la combinación con el entrenamiento de conta resistencia, para lograr obtener la dosificación óptima de ejercicio físico en los pacientes con IC.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Taylor R, Sagar V, Davies E, Briscoe S, Coats AJS, Dalal H, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 27 de abril de 2014;(4):CD003331.
2. Ziaean B, Fonarow G. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. junio de 2016;13(6):368-78.
3. Dunlay S, Roger V, Redfield M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. octubre de 2017;14(10):591-602.

4. Wisløff U, Støylen A, Loennechen J, Bruvold M, Rognmo Ø, Haram P, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 19 de junio de 2007;115(24):3086-94.
5. Van Kimmenade R, Januzzi J. Emerging biomarkers in heart failure. *Clin Chem*. enero de 2012;58(1):127-38.
6. McMurray J, Adamopoulos S, Anker S, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica 2012. *Rev Esp Cardiol*. octubre de 2012;65(10):938.e1-938.e59.
7. Cypen J, Ahmad T, Testani J, DeVore A. Novel Biomarkers for the Risk Stratification of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(5):434-43.
8. Senthong V, Kirsop J, Tang W. Clinical Phenotyping of Heart Failure with Biomarkers: Current and Future Perspectives. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(2):106-16.
9. Gustafsson F, Steensgaard F, Badskjaer J, Poulsen A, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail*. junio de 2005;11(5 Suppl):S15-20.
10. Scharhag J, Herrmann M, Weissinger M, Herrmann W, Kindermann W. N-terminal B-type natriuretic peptide concentrations are similarly increased by 30 minutes of moderate and brisk walking in patients with coronary artery disease. *Clin Res Cardiol*. 26 de febrero de 2007;96(4):218.
11. Mallick A, Januzzi J. Biomarcadores en la insuficiencia cardíaca aguda. *Rev Esp Cardiol*. 1 de junio de 2015;68(06):514-25.
12. Chow S, Maisel A, Anand I, Bozkurt B, de Boer R, Felker G, et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 30 de mayo de 2017;135(22):e1054-91.
13. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, 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;18(8):891-975.
14. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey D, Colvin M, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2017;23(8):628-51.
15. Ahmad T, Fiuzat M, Neely B, Neely M, Pencina M, Kraus W, et al. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode of death in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail*. junio de 2014;2(3):260-8.
16. Berezin A. Up-to-date clinical approaches of biomarkers' use in heart failure. *Biomed Res Ther*. 24 de junio de 2017;4(06):1344-73.
17. Conraads V, Beckers P, Vaes J, Martin M, Van Hoof V, De Maeyer C, et al. Combined endurance/resistance training reduces NT-proBNP levels in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. octubre de 2004;25(20):1797-805.
18. Abolahrari S, Kojuri J, Bagheri Z, Rohjani Z. Efficacy of combined endurance-resistance training versus endurance training in patients



- with heart failure after percutaneous coronary intervention: A randomized controlled trial. *J Res Med Sci.* enero de 2018;23(1):1-12.
19. Billebeau G, Vodovar N, Sadoune M, Launay J, Beauvais F, Cohen A. Effects of a cardiac rehabilitation programme on plasma cardiac biomarkers in patients with chronic heart failure. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(11):1127-35.
  20. Passino C, Severino S, Poletti R, Piepoli M, 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.* 2 de mayo de 2006;47(9):1835-9.
  21. Yu M, Li S, Li J, Xu H, Chen K. Baduanjin exercise for patients with ischemic heart failure on phase-II cardiac rehabilitation (BEAR trial): study protocol for a prospective randomized controlled trial. *Trials.* 16 de julio de 2018;19(1):N.PAG-N.PAG.
  22. Rengo G, Pagano G, Parisi V, Femminella GD, de Lucia C, Liccardo D, et al. Changes of plasma norepinephrine and serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide after exercise training predict survival in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 15 de febrero de 2014;171(3):384-9.
  23. Smart N, Meyer T, Butterfield J, Faddy S, Passino C, Malfatto G, et al. Individual patient meta-analysis of exercise training effects on systemic brain natriuretic peptide expression in heart failure. *Eur J Prev Cardiol.* junio de 2012;19(3):428-35.
  24. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 21 de julio de 2009;6(7):e1000097.
  25. Haseba S, Sakakima H, Kubozono T, Nakao S, Ikeda S. Combined effects of repeated sauna therapy and exercise training on cardiac function and physical activity in patients with chronic heart failure. *Disabil Rehabil.* 2016;38(5):409-15.
  26. Nishi I, Noguchi T, Iwanaga Y, Furuichi S, Aihara N, Takaki H, et al. Effects of exercise training in patients with chronic heart failure and advanced left ventricular systolic dysfunction receiving  $\beta$ -blockers. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2011;75(7):1649-55.
  27. Norman J, Pozehl B, Duncan K, Hertzog M, Krueger S. Effects of Exercise Training versus Attention on Plasma B-type Natriuretic Peptide, 6-Minute Walk Test and Quality of Life in Individuals with Heart Failure. *Cardiopulm Phys Ther J.* diciembre de 2012;23(4):19-25.
  28. Parrinello G, Torres D, Paterna S, Di Pasquale P, Trapanese C, Licata G. Short-term walking physical training and changes in body hydration status, B-type natriuretic peptide and C-reactive protein levels in compensated congestive heart failure. *Int J Cardiol.* 24 de septiembre de 2010;144(1):97-100.
  29. Sandri M, Kozarez I, Adams V, Mangner N, Höllriegel R, Erbs S, 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.* julio de 2012;33(14):1758-68.
  30. Isaksen K, Halvorsen B, Munk P, Aukrust P, Larsen A. Effects of interval training on inflammatory biomarkers in patients with ischemic heart failure. *Scand Cardiovasc J SCJ.* agosto de 2019;53(4):213-9.
  31. 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 Off J Jpn Circ Soc.* junio de 2003;67(6):505-10.
  32. Malfatto G, Branzi G, Osculati G, Valli P, Cuoccio P, Ciambellotti F, et al. Improvement in left ventricular diastolic stiffness induced by physical training in patients with dilated cardiomyopathy. *J Card Fail.* mayo de 2009;15(4):327-33.
  33. Andersen K, Jónsdóttir S, Sigurethsson A, Sigurethsson S. [The effect of physical training in chronic heart failure]. *Laeknabladid.* noviembre de 2006;92(11):759-64.
  34. Gary R, Cress M, Higgins M, Smith A, Dunbar S. Combined aerobic and resistance exercise program improves task performance in patients with heart failure. *Arch Phys Med Rehabil.* septiembre de 2011;92(9):1371-81.
  35. Antonicelli R, Spazzafumo L, Scalvini S, Olivieri F, Matassini M, Parati G, et al. Exercise: a «new drug» for elderly patients with chronic heart failure. *Aging.* 2016;8(5):860-72.
  36. Ellingsen Ø, Halle M, Conraads V, Støylen A, Dalen H, Delagardelle C, et al. High-Intensity Interval Training in Patients With Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Circulation.* 28 de febrero de 2017;135(9):839-49.
  37. Sarullo M, Gristina T, Brusca I, Milia S, Raimondi R, Sajeve M, et al. Effect of physical training on exercise capacity, gas exchange and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol.* octubre de 2006;13(5):812-7.
  38. Van Berendoncks A, Beckers P, Hoymans V, Possemiers N, Wuytss FL, Vrints CJ, et al. Exercise training reduces circulating adiponectin levels in patients with chronic heart failure. *Clin Sci Lond Engl.* febrero de 2010;118(4):281-9.
  39. Aksoy S, 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.* octubre de 2015;94(10 Suppl 1):898-911.
  40. Nilsson BB, Westheim A, Risberg MA, Arnesen H, Seljeflot I. 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 SCJ.* agosto de 2010;44(4):223-9.
  41. Delagardelle C, Feiereisen P, Autier P, Shita R, Krecke R, Beissel J. Strength/endurance training versus endurance training in congestive heart failure. *Med Sci Sports Exerc.* diciembre de 2002;34(12):1868-72.
  42. Meyer T, Schwaab B, Görges G, Scharhag J, Herrmann M, Kindermann W. Can serum NT-proBNP detect changes of functional capacity in patients with chronic heart failure? *Z Kardiol.* julio de 2004;93(7):540-5.
  43. Smart N, 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.* 30 de abril de 2010;140(3):260-5.
  44. Pearson M, King N, Smart N. Effect of exercise therapy on established and emerging circulating biomarkers in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* 1 de julio de 2018;5(2):e000819.
  45. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Effects of exercise training on left ventricular filling at rest and during exercise in patients with ischemic cardiomyopathy and severe left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J.* 1 de julio de 1996;132(1, Part 1):61-70.
  46. Giannuzzi P, Temporelli P, Corrà U, Tavazzi L. Antiremodeling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure:

- results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure (ELVD-CHF) Trial. *Circulation*. 5 de agosto de 2003;108(5):554-9.
47. Montero D, Diaz C, Lundby C. Endurance Training and VO<sub>2</sub>max: Role of Maximal Cardiac Output and Oxygen Extraction. *Med Sci Sports Exerc*. octubre de 2015;47(10):2024-33.
48. Braith R, Welsch M, Feigenbaum M, Kluess H, Pepine C. Neuroendocrine activation in heart failure is modified by endurance exercise training. *J Am Coll Cardiol*. octubre de 1999;34(4):1170-5.
49. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, McCance A, Meyer TE, Bernardi L, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation*. junio de 1992;85(6):2119-31.
50. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn E, Yu J, Walther C, et al. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial. *JAMA*. 21 de junio de 2000;283(23):3095-101.
51. Crimi E, Ignarro L, Cacciatore F, Napoli C. Mechanisms by which exercise training benefits patients with heart failure. *Nat Rev Cardiol*. abril de 2009;6(4):292-300.
52. Fu T, Wang C, Lin P, Hsu C, Cherng W, Huang S, et al. Aerobic interval training improves oxygen uptake efficiency by enhancing cerebral and muscular hemodynamics in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 15 de julio de 2013;167(1):41-50.