

Rehabilitación cardiovascular en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

Carmen Marcela Lázaro¹, Cecilia Inés Reyna²

Resumen

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome discapacitante que deteriora la calidad de vida y la capacidad funcional, y la mayoría de las veces es secundaria a enfermedad coronaria o a hipertensión arterial. Es una de las enfermedades cardiovasculares más frecuentes, y su incidencia y prevalencia van en aumento, convirtiéndose en uno de los mayores problemas de salud a nivel global. El síntoma crónico primario en pacientes con IC clínicamente estable es la reducción de la tolerancia al ejercicio, medida como disminución del consumo máximo de oxígeno y se asocia con una menor calidad de vida y supervivencia. La rehabilitación cardíaca es una intervención segura y efectiva para mejorar el consumo máximo de oxígeno, la fuerza muscular, el rendimiento funcional físico y la calidad de vida, y se asocia con una reducción en la hospitalización general y específica de la IC. A pesar de estos beneficios menos de una décima parte de los pacientes elegibles son derivados a un programa de entrenamiento luego de la hospitalización. El entrenamiento realizado en centros de rehabilitación debe formar parte del tratamiento en pacientes con IC crónica con disfunción ventricular. Varios programas de entrenamiento se encuentran actualmente en uso, debiéndose incluir ejercicios aeróbicos, a carga constante o entrenamiento intervalado, como así también, ejercicios de fuerza. El entrenamiento y la actividad física es otra área de tratamiento que está siendo completamente revalorada. Se revisan en esta actualización aspectos fisiopatológicos que vinculan la práctica del ejercicio físico sistemático con la IC y cómo se relacionan con la evolución clínica, morbilidad y mortalidad del paciente entrenado.

Insuf Card 2022;17(2): 31-41

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca - Capacidad de ejercicio - Clase funcional - Calidad de vida - Rehabilitación cardiovascular - Entrenamiento físico

Summary

Cardiovascular rehabilitation in heart failure with reduced ejection fraction

Heart failure (HF) is a disabling syndrome that impairs quality of life and functional capacity, and most of the time it is secondary to coronary disease or arterial hypertension. It is one of the most frequent cardiovascular diseases, and its incidence and prevalence are increasing, becoming one of the biggest health problems globally. The primary chronic symptom in patients with clinically stable HF is reduced exercise tolerance, measured as decreased maximal oxygen consumption, and is associated with lower quality of life and survival. Cardiac rehabilitation is a safe and effective intervention to improve maximal oxygen consumption, muscle strength, physical functional performance, and quality of life, and is associated with a reduction in general and HF-specific hospitalization. Despite these benefits,

¹ Médica cardióloga. Centro de Cardiología y Rehabilitación Cardiovascular CardioBosch. Villa Bosch. Buenos Aires. República Argentina.

² Médica cardióloga. Centro de Cardiología y Rehabilitación Cardiovascular CardioBosch. Villa Bosch. Buenos Aires. República Argentina.

Basado en el Trabajo presentado en la Diplomatura Universitaria en Insuficiencia Cardíaca. Universidad Católica Argentina.

Correspondencia: Dra. Carmen M. Lázaro.
E-mail: carmenlazaro1959@gmail.com

Recibido: 18/12/2021

Aceptado: 19/04/2022

less than a tenth of eligible patients are referred to a training program after hospitalization. Training performed in rehabilitation centers should be part of the treatment in patients with chronic HF with ventricular dysfunction. Several training programs are currently in use, including aerobic exercises, constant load or interval training, as well as strength exercises. Training and physical activity is another area of treatment that is being completely reassessed. In this update, pathophysiological aspects that link the practice of systematic physical exercise with HF and how they are related to the clinical evolution, morbidity, and mortality of the trained patient are reviewed.

Keywords: Heart failure - Exercise capacity - Functional class - Quality of life - Cardiovascular rehabilitation - Physical training

Resumo

Reabilitação cardiovascular na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome incapacitante que compromete a qualidade de vida e a capacidade funcional, sendo na maioria das vezes secundária a doença coronariana ou hipertensão arterial. É uma das doenças cardiovasculares mais frequentes, e a sua incidência e prevalência estão a aumentar, tornando-se um dos maiores problemas de saúde a nível mundial. O sintoma crônico primário em pacientes com IC clinicamente estável é a redução da tolerância ao exercício, medida como diminuição do consumo máximo de oxigênio, e está associado a menor qualidade de vida e sobrevida. A reabilitação cardíaca é uma intervenção segura e eficaz para melhorar o consumo máximo de oxigênio, a força muscular, o desempenho físico funcional e a qualidade de vida, e está associada à redução da hospitalização geral e específica por IC. Apesar desses benefícios, menos de um décimo dos pacientes elegíveis são encaminhados para um programa de treinamento após a hospitalização. O treinamento realizado em centros de reabilitação deve fazer parte do tratamento de pacientes com IC crônica com disfunção ventricular. Vários programas de treinamento estão em uso atualmente, incluindo exercícios aeróbicos, carga constante ou treinamento intervalado, além de exercícios de força. O treino e a atividade física é outra área de tratamento que está a ser completamente reavaliada. Nesta atualização, são revisados aspectos fisiopatológicos que relacionam a prática de exercício físico sistemático à IC e como eles se relacionam com a evolução clínica, morbidade e mortalidade do paciente treinado.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca - Capacidade de exercício - Classe funcional - Qualidade de vida - Reabilitação cardiovascular - Treinamento físico

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome discapacitante que deteriora la calidad de vida y la capacidad funcional, y la mayoría de las veces es secundaria a enfermedad coronaria (EC) o a hipertensión arterial (HTA)^{1,2}. Es una de las enfermedades cardiovasculares (CV) más frecuentes, y su incidencia y prevalencia van en aumento. En Estados Unidos, la incidencia es 1 a 3 casos por 1000/paciente/año y la prevalencia de 2 a 6%; pero aumenta con la edad (<1% en menores de 50 años, 5% entre 50-70 años y 10% en mayores de 70); encontrándose también diferencias entre género y raza³. En Argentina, la magnitud del problema es difícil de establecer debido a la ausencia de indicadores epidemiológicos adecuados tales como la prevalencia, incidencia y el pronóstico de los diversos estados clínicos⁴.

Disfunción pulmonar, trastornos respiratorios del sueño, disfunción renal y hepática, anemia, diabetes, trastornos tiroideos, miopatía, depresión y compromiso cognitivo son comorbilidades que se asocian frecuentemente con la enfermedad y afectan su desarrollo, progresión y respuesta al tratamiento⁵.

Los pacientes con IC presentan varios síntomas, pero los más comunes son la disnea, la fatiga y el compromiso progresivo de la tolerancia al ejercicio^{1,4,6}. Los síntomas y la capacidad de ejercicio se usan para clasificar la severidad de la enfermedad y para evaluar la respuesta al tratamiento⁶. La capacidad funcional clínica relaciona la aparición de la disnea o fatiga con el esfuerzo requerido para provocarlo, y la clasificación de la NYHA (*New York Heart Association*), continúa siendo la referencia habitual siendo sus limitaciones la variabilidad interobservador y la subjetividad de los síntomas referidos por el paciente⁴. Existe una pobre correlación entre síntomas y grado de compromiso cardíaco en reposo y entre éstos y el pronóstico^{1,6}.

En los pacientes con IC se les solía aconsejar limitar su actividad física; recomendación no apropiada y contraproducente. Múltiples investigaciones en las últimas décadas han demostrado los beneficios y seguridad del ejercicio en pacientes con dicha enfermedad^{2,7,8}, tanto que las guías NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*, Reino Unido), ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*), HFSA (*Heart Failure Society of America*) y ESC (*Euro-*

pean Society of Cardiology) marcan la importancia de los cambios en el estilo de vida y el ejercicio regular como indicaciones que mejoran la capacidad funcional y los síntomas (Recomendación I, Nivel de Evidencia A)^{1,6,8}.

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

Según la definición actual, se denomina IC al síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos (disnea, fatiga, decaimiento) que puede ser acompañada por signos (ingurgitación yugular, rales, edemas) causados por anomalías estructurales y/o funcionales, resultando en una disminución del gasto cardíaco (GC) y/o el aumento de presiones intracardíacas en reposo o durante el ejercicio.

Esta definición habla de las fases de la enfermedad en que los síntomas clínicos son evidentes. Anterior a este estadio, los pacientes pueden presentar anomalías cardíacas estructurales o funcionales asintomáticas, disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo (VI), que son precursoras de la IC. La identificación de estas anomalías es importante porque se relacionan con peores resultados, y la instauración de tratamiento en esta fase podría reducir la mortalidad de los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática.

Las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología de 2016 han clasificado la IC en tres grupos, en base a su fracción de eyección (FE): IC con fracción de eyección reducida (ICFER), <40%; IC con fracción de eyección preservada (ICFEP), ≥50%; y entre el 40 y el 49% los de IC con fracción de eyección intermedia (ICFEM) (Tabla 1).

La ICFER tiene una fisiopatología compleja. Sus principales factores de riesgo son también los de sus precursores causales: la diabetes, el tabaquismo, la dislipemia, la obesidad y el sedentarismo. La lesión directa del miocardio o la enfermedad del mismo como por ejemplo a través de la EC o la enfermedad valvular conducen a la disminución de la contracción ventricular y posteriormente a la activación de los mecanismos compensadores que luego terminan claudicando y perpetuando la enfermedad^{1,4,6,9}.

De acuerdo a las limitaciones que impone la enfermedad en relación con el desarrollo de actividad física, se utiliza la clasificación funcional de NYHA, donde la clase funcional (CF) I se refiere a los pacientes que no presentan limitaciones para la actividad física, la CF II son aquellos que presentan una limitación leve de la actividad física, los que están en CF III tienen una limitación más marcada, y los de CF IV son incapaces de realizar actividad física sin síntomas o éstos se presentan aun en reposo (Tabla 2). En ocasiones se emplea el término "IC avanzada" para describir a los pacientes con síntomas graves, descompensación recurrente y disfunción cardíaca grave.

La ACC/AHA reconoce 4 estadios de la enfermedad según la naturaleza progresiva de la misma, asociándose una mortalidad creciente a medida que avanza la enfermedad (Tabla 3).

Tabla 1. Clasificación de la insuficiencia cardíaca según la fracción de eyección

Tipo de IC	ICFER	ICFEM	ICFEP
CRITERIOS	1 Síntomas + signos de IC*		
	2 FEVI < 40%	FEVI 40-49%	FEVI ≥ 50%
	3 <ul style="list-style-type: none"> • Péptidos natriuréticos elevados# • Al menos un criterio adicional: <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad estructural cardíaca relevante (HVI o AAI), 2. Disfunción diastólica 		

BNP: péptido natriurético de tipo B; AAI: dilatación auricular izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IC: insuficiencia cardíaca; ICFEP: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; ICFER: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; ICFEM: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección en rango medio; NT-proBNP: fracción N-terminal del pro péptido natriurético cerebral.

* Los signos pueden no estar presentes en las primeras fases de la IC (especialmente en la ICFEP) y en pacientes tratados con diuréticos.

BNP >35 pg/ml o NT-proBNP >125 pg/ml.

Tabla 2. Clasificación funcional de insuficiencia cardíaca según la NYHA

- I** Enfermedad cardiovascular reconocida sin limitaciones de actividad física.
La actividad física regular no da como resultado fatiga excesiva, disnea, palpitaciones o angina.
- II** Enfermedad cardiovascular reconocida con leves limitaciones de la actividad física. Los pacientes se sienten cómodos en reposo pero pueden experimentar algún tipo de fatiga, disnea, palpitaciones, o angina durante actividad física moderada.
- III** Enfermedad cardiovascular reconocida con notorias limitaciones de la actividad física. Los pacientes se sienten cómodos en reposo, pero experimentan fatiga, disnea, palpitaciones, o angina durante actividad física leve.
- IV** Enfermedad cardiovascular reconocida con síntomas de insuficiencia cardíaca en reposo.
Cualquier actividad física resulta altamente incómoda.

Tabla 3. Etapas de la insuficiencia cardíaca según la ACC/AHA

- A** Riesgo de IC alto, pero sin enfermedad estructural cardíaca o síntomas de insuficiencia cardíaca.
- B** Enfermedad cardíaca estructural sin signos o síntomas de IC.
- C** Enfermedad cardíaca estructural con signos previos o presencia de síntomas de IC.
- D** IC refractaria que requiere intervenciones especializadas.

IC: insuficiencia cardíaca. ACC: American College of Cardiology. AHA: American Heart Association

A pesar de las mejoras significativas en el tratamiento de la IC, la morbilidad y la mortalidad siguen siendo inaceptablemente altas.

Rehabilitación cardiovascular

De acuerdo con la OMS (Organización Mundial de la Salud), la rehabilitación cardiovascular (RHCV) es “el conjunto de actividades necesarias para asegurar a las personas con enfermedades CV una condición física, mental y social óptima que les permita ocupar por sus propios medios un lugar tan normal como le sea posible en la sociedad”¹¹. Constituyendo una herramienta de reconocida eficacia en el contexto de la prevención secundaria tanto para la EC crónica como también para otras patologías cardíacas.

En los años 50, en EEUU comenzaron los primeros programas de RHCV con pacientes después de un IAM (infarto agudo de miocardio) (*wheelchair therapy*: terapia de silla de ruedas). Durante los años 60 y 70 se desarrollaron en Europa y EEUU los “clubs coronarios” con pacientes con EC y FEp. En esa época la rehabilitación para pacientes con baja FE estaba contraindicada a causa del riesgo de arritmias fatales o falla ventricular izquierda aguda. Los primeros estudios desarrollados en pacientes con deterioro de la función ventricular fueron presentados en los años 90¹⁰.

Franciosa y col.¹¹ demostraron, ya en 1981, que la intolerancia al ejercicio no necesariamente estaba relacionada con la FE en reposo. Ellos encontraron que no había correlación entre ésta y la duración del ejercicio en el test de marcha y llegaron a la conclusión que eran los desórdenes periféricos, especialmente las alteraciones musculares, que son consecuencias de efectos sistémicos de la IC, los que juegan un rol importante en la intolerancia al ejercicio y en la génesis de la disnea. El fin de la RHCV consiste en mejorar la tolerancia al ejercicio, revirtiendo parcialmente la mal adaptaciones periféricas que mejorarían las alteraciones musculares¹⁰. Los pilares de la RHCV son la actividad física programada, el control riguroso de los factores de riesgo CV y los cambios en el estilo de vida; por lo cual el objetivo no es sólo mejorar el estado fisiológico, sino también el psicológico, basándose en una intervención multidisciplinaria que incluya programas de ejercicio, educación, contención, evaluación médica y evaluación nutricional¹³.

Sin embargo, la RHCV se encuentra subutilizada, entrando menos del 10% de los pacientes que sobreviven a un evento CV a un programa de entrenamiento en América Latina⁸.

Capacidad de ejercicio en IC

El deterioro progresivo de la CF y la disminución del consumo máximo de oxígeno (VO_2 máx) en pacientes

con IC es secundario a varios mecanismos, que incluyen la disfunción cardíaca, anomalías en el flujo sanguíneo periférico, la disfunción endotelial, la inflamación, alteraciones del músculo esquelético, defectos ventilatorios, la disfunción neurohormonal y factores psicosociales^{1,2,14}.

La capacidad aeróbica o VO_2 máx depende del GC y la diferencia arteriovenosa de oxígeno (ΔAVO_2). Durante el ejercicio aeróbico de una persona sana, tanto el GC como la ΔAVO_2 aumentan y la resistencia vascular periférica (RVP) disminuye. En un paciente con IC, el GC no aumenta adecuadamente debido al mínimo incremento del volumen de eyección y a una menor frecuencia cardíaca máxima lograda¹⁶. La alteración de la contractilidad junto con una respuesta β adrenérgica reducida, una RVP aumentada (mayor actividad del sistema simpático y del eje renina-angiotensina) y una inadecuada respuesta vasodilatadora al ejercicio, sumado a una eventual regurgitación mitral, constituyen los motivos en la falla de poder incrementar el volumen de eyección^{2,16}.

Otro dato a tener en cuenta es que existe poca correlación entre la capacidad funcional, o el rendimiento en el ejercicio y la FE, u otros índices hemodinámicos en reposo¹⁵; pero sí existe una correlación con parámetros de disfunción diastólica.

De acuerdo a estudios realizados, se evidenció que no hay correlación entre la FE y el pico máximo de VO_2 . En un estudio de Drexler y col.¹⁷, la administración de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (cilapril) a corto plazo mejoró los parámetros hemodinámicos centrales sin mejora de la capacidad de ejercicio y a largo plazo se vieron escasas mejoras en estos parámetros; pero si una mejora en el VO_2 máx. Estos hallazgos sugieren que la reducción de la función cardíaca no es la responsable de la reducción a la capacidad de ejercicio.

Los responsables directos de la sintomatología de la IC parecen ser las anomalías periféricas^{2,16,18}. La miopatía (cambios en la morfología, función y metabolismo del músculo con atrofia muscular), característica de la IC, es producida por la disfunción ventricular sumado a la disminución del flujo periférico y la activación de un estado catabólico, acentuada por la disnea y la fatiga y, además, estimula los ergo-receptores musculares, llevando a hiperventilación y excitación simpática e inhibición vagal que producen vasoconstricción e incremento de la postcarga, causando más deterioro de la función cardíaca, formando un círculo vicioso. Lo anterior resulta en empeoramiento de la tolerancia al ejercicio, disminución de la vascularización, cambio de la fibra muscular a un fenotipo más rápido y disminución de la resistencia a la fatiga, pudiendo llevar a efectos adversos progresivos en la remodelación del VI^{2,16,19}. También se reporta disfunción vascular y endotelial, inflamación persistente, desbalance autonómico y hormonal, disminución de la densidad capilar y capacidad oxidativa y metabólica



Figura 1. Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca que genera un círculo vicioso acentuando los signos y síntomas de este síndrome.

del músculo esquelético, además de disminución de la actividad de la citrato sintasa y la creatin kinasa^{14,18} (Figura 1).

Beneficios del entrenamiento en IC

En contraste con la creencia anterior, el ejercicio en pacientes con IC ha demostrado ser seguro y juega un rol importante en cualquiera de los 4 estados de IC^{8,14}. Las adaptaciones periféricas y los cambios hemodinámicos centrales producidos por el entrenamiento, tanto aeróbico -continuo o por intervalos- como de fuerza, contribuyen a detener o revertir el desarrollo de IC^{20,22}. Con respecto al beneficio en la capacidad de ejercicio, un metanálisis concluyó que la RHCV produce una mejora del 13% del VO_2 máx, lo cual se traduce en una mejora en la calidad de vida²³.

Los mecanismos por los cuales el ejercicio produce la mejora en la tolerancia al ejercicio pueden ser centrales o periféricos.

Mecanismos centrales

La adaptación CV al ejercicio y la recuperación tras su realización son más lentas en pacientes con IC. Varios estudios reportan mejoría de la función cardíaca en-

poso y ejercicio^{2,22,24}. Puede evidenciarse: aumento del GC máximo y en ocasiones el submáximo asociados con el aumento de frecuencia cardíaca pico (4 a 8%), volumen de eyección pico y de la velocidad del llenado diastólico, la *compliance* y el *stiffness* diastólico del VI²⁴ y la FE máxima; también se describe reversión de la incompetencia cronotrópica, disminución de la postcarga e incremento de la estabilidad eléctrica del miocardio por aumento directo de la actividad parasimpática en reposo, disminución directa de la actividad simpática y de los niveles plasmáticos de norepinefrina en reposo y ejercicio, y posible incremento del umbral de fibrilación ventricular¹⁸. Además, el ejercicio aeróbico puede atenuar o aún revertir la remodelación del VI^{26,27}, restaurar la sensibilidad al calcio y la contractilidad del miocito cardíaco, y mejorar la función sistólica y diastólica^{20,26}. El ejercicio regular puede mejorar el metabolismo energético miocárdico, así como también, la función diastólica ventricular²⁸. Adicionalmente, tiene beneficios generales en el balance entre la demanda, suministro de oxígeno y trabajo miocárdico por sus efectos en el retraso de la progresión de la aterosclerosis, disminución del doble producto durante el ejercicio y disminución de la actividad simpática²⁹.

También se vio que el ejercicio, en pacientes con disfunción sistólica pos infarto, podría atenuar los efectos desfavorables del remodelado³⁰.

Mecanismos periféricos

En múltiples trabajos se evidenció incremento del flujo sanguíneo local y en músculos esqueléticos metabólicamente activos^{2,14,32}.

Sabemos que el incremento de catecolaminas en la IC es un signo de peor pronóstico. En estos pacientes, el ejercicio regular revierte parcialmente la activación neurohormonal que puede evidenciarse por el aumento de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la disminución de la actividad simpática y los niveles de BNP y NT pro-BNP correlacionados con los cambios en el VO_2 máx³⁷. También puede evidenciarse mejoría de la función endotelial por incremento de la síntesis y liberación de óxido nítrico y expresión de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), aumento de la reactividad vascular^{15,29}, lo cual favorece la angiogénesis, expresión de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y reducción del estrés oxidativo y de la RVP^{15,29,38}.

La función del músculo esquelético y la utilización de oxígeno relacionada con el aumento de la fuerza y resistencia muscular mejoran con el entrenamiento, debido a un aumento de la capacidad metabólica y oxidativa. Se observa también incremento relativo del porcentaje de la cadena pesada de la miosina de las fibras tipo I y aumento de la densidad capilar. Además se reduce la apoptosis de miocitos, mejora la síntesis proteica muscular, mejorando la eficacia de la transferencia energética³⁸⁻⁴².

Sistema nervioso autónomo y neurohormonal

El entrenamiento regular reduce el desbalance entre activación del sistema nervioso simpático y la regulación en baja del parasimpático en pacientes con IC, documentado por una disminución de la actividad simpática y de la hiperactividad neuroendocrina; disminuye las catecolaminas plasmáticas en reposo y en ejercicio submáximo, aumenta el tono vagal y mejora la sensibilidad de los barorreceptores y quimiorreceptores^{7,43-45}. Disminuye la frecuencia cardíaca y puede verse aumento gradual del doble producto en cargas submaximas⁴⁵. También puede verse una mejoría en la respuesta cronotrópica⁴⁵.

Teniendo en cuenta que el BNP es el predictor importante de morbimortalidad, algunos autores demostraron que después de 4 meses de ejercicios de resistencia combinados disminuían los niveles de NT pro-BNP y aumentaba la VO_2 máx, por lo cual el ejercicio puede revertir parcialmente la activación neurohormonal que contribuye a la progresión de IC³³.

Efecto antiinflamatorio y antioxidante del ejercicio

El ejercicio físico constituye una estrategia terapéutica antiinflamatoria en pacientes con IC, disminuyendo las concentraciones plasmáticas y musculares de cito-

quinas pro inflamatorias (TNF: -37%, IL6:-42%, IL1 β : -48%), y aumentando la IL-10, y la actividad antiinflamatoria^{2,18,39,40}. Además, modula el sistema inmune innato, influenciando la función de los linfocitos y macrófagos³⁹. También tiene un potente efecto en la inflamación mediada por plaquetas⁴², hecho asociado con disminución de apoptosis de miocitos y reversión de atrofia muscular.

Según datos recientes, el efecto antiinflamatorio significativo del entrenamiento durante 20 semanas desaparece después de 1 año sin ejercicio sistemático documentado por el retorno a valores normales de ligando CD40 soluble y P-selectina, lo que refuerza el concepto de la adherencia al ejercicio para optimizar los beneficios³⁵ (Tabla 4).

El entrenamiento aeróbico incrementa la eficiencia en la pendiente de captación de oxígeno, lo que constituye una medida de la función cardiopulmonar de reserva y tiene un alto valor pronóstico⁸.

El ejercicio aeróbico o combinado con entrenamiento de fuerza mejora significativamente la capacidad física y el VO_2 máx⁴⁶; hay una tendencia hacia la superioridad del ejercicio intenso intermitente o de intervalos vs el aeróbico continuo⁴⁷, y hay evidencia de que el entrenamiento combinado maximiza los beneficios. El incremento del VO_2 máx varía de 10 a 30%¹⁶ y rara vez aumenta al 40-45%. También mejora el VO_2 en el umbral anaeróbico (hasta 25%), el tiempo de ejercicio y la máxima carga lograda^{7,20}.

Función respiratoria

El ejercicio regular reduce la sensación de disnea en reposo y ejercicio⁴⁷, siendo el ejercicio aeróbico una alternativa en las fases iniciales en pacientes muy descondicionados²⁰.

El entrenamiento aeróbico causa una disminución de la ventilación minuto submáxima, menor frecuencia respiratoria y volumen corriente, menor valor de la pendiente del equivalente ventilatorio del CO_2 y aumento del umbral anaeróbico²⁰. Adicionalmente, el trabajo de fuerza de miembros superiores mejora la ventilación durante el ejercicio y la resistencia de los músculos respiratorios, aliviando la disnea.

El entrenamiento de los músculos inspiratorios aumenta su fuerza y resistencia, mejorando la capacidad física y la calidad de vida.

Factores psicosociales

Promover la independencia y la salud psicosocial es un objetivo de los programas de RHCV. La mejoría de la disnea y la fatiga muscular sumado con la mejoría de uno o más parámetros de la calidad de vida, se asocia con menos conductas de enfermedad crónica y depresión con mejoría de la sensación de bienestar^{14,29}. Varios meta-análisis analizaron los efectos del ejercicio regular programado en la calidad de vida relacionada

Tabla 4. Beneficios del ejercicio regular en pacientes con IC

Capacidad aeróbica	
Función cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> •Aumento de la sensibilidad al calcio y contractilidad miocárdica •Mejoría hemodinámica, restauración del pre-acondicionamiento isquémico •Reversión de la incompetencia cronotrópica •Anti-remodelado
Reflejos vasculares	<ul style="list-style-type: none"> •Aumento de la sensibilidad de la sensibilidad de barorreceptores arteriales •Mejora el control quimiorreceptor
Neurohumoral	<ul style="list-style-type: none"> •Disminución de la Angiotensina 2, receptores tipo1 de Angiotensina •Disminución de la actividad simpática •Disminución de la norepinefrina, vasopresina, aldosterona •Disminución de óxido nítrico y actividad vagal
Vasculatura	<ul style="list-style-type: none"> •Aumento de la eNOS óxido nítrico, función endotelial •Disminución de las especies reactivas de oxígeno (ROS) •Disminución de estrés oxidativo
Antiinflamatorio	<ul style="list-style-type: none"> •Disminución de iNOS •Disminución de interleuquinas proinflamatorias (TNF, IL-6, IL-B) •Aumenta la IL 10 (antiinflamatoria) •Previene la caquexia o la revierte •Modula el sistema inmune innato influenciando función de linfocitos y macrófagos
Músculo	<ul style="list-style-type: none"> •Aumento de enzimas oxidativas, contenido mitocondrial •Incremento del porcentaje de la cadena pesada de las fibras tipo I y aumento de la densidad capilar •Reduce la apoptosis de miocitos •Mejora la síntesis proteica muscular •Reduce la expresión de la vía proteasoma- ubiquitina disminuyendo la atrofia •Incrementa la actividad de la citrato sintetasa, reduce la actividad de la citrato sintetasa, reduce la depleción de fosfocreatina •Incrementa la eficacia de la transferencia energética

con la salud de pacientes con IC usando el “*Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire*”, y reportando una ganancia clínicamente significativa^{48,49}.

Estudios clínicos

De acuerdo a las evidencias, la mejoría en la función del músculo esquelético y función cardíaca junto con la mejoría de los síntomas, capacidad funcional y calidad de vida, constituyen los beneficios de la RHCV. Existen por lo menos 34 estudios y varios meta-análisis que evidenciaron mejoría en los resultados, específicamente: disminución de las admisiones hospitalarias, disminución del tiempo de hospitalización, disminución de los costos, mejoría de los síntomas y efectos adversos y reducción de muerte con los programas de RHCV^{2,50-51}. Numerosos estudios no controlados han demostrado mejoría en la VO₂máx y la calidad de vida; sólo algunos pocos como el de Wilson y col.⁵¹ no encontraron beneficio, pero sólo incluyó 32 pacientes durante un seguimiento de 12 meses.

Dos meta-análisis similares apoyan la tendencia a la disminución de los eventos clínicos en pacientes que entrenan: El ExTraMATCH (*Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure*)⁵⁴ que reclutó 801 pacientes con seguimiento promedio 705 días, demostró que pueden obtener los beneficios del ejercicio aunque los hombres mayores de 60 años, CF III-IV según NYHA, etiología isquémica, FE <27%, VO₂máx <15ml/Kg/min y duración del entrenamiento >28 semanas, obtuvieron beneficios estadísticamente significativos; además, concluye que hay evidencia de la reducción promedio en la mortalidad y en las admisiones hospitalarias; y el estudio HF-ACTION^{50,52}, ensayo controlado aleatorizado multicéntrico diseñado para determinar la eficacia y seguridad del entrenamiento aeróbico que reclutó 2331 pacientes con IC estable con FE <35% y CF II-IV según NYHA seguidos durante un promedio de 30 meses. Un total de 736 pacientes completaron las 36 sesiones supervisadas en 3,9 meses. El entrenamiento aeróbico fue seguro y después de los ajustes de los principales predictores pronósticos del desenlace primario (duración en la prueba de esfuerzo,

Tabla 5. Principales estudios sobre los beneficios de la RHCV

ESTUDIO	NUMERO PACIENTES	CLASE FUNCIONAL FEy	SEGUIMIENTO	PUNTO FINAL	PUNTO FINAL SECUNDARIO	RESULTADOS
ExTraMATH-2004	801 60 años, 88% hombres	III-IV, 27,8%	705 días	Muerte por todas las causas	Re-hospitalización	La mortalidad y el ingreso al hospital se reducen significativamente después del entrenamiento físico. Este beneficio no se restringió a ningún subgrupo particular de pacientes
HF-ACTION (2009)	2331, 59 años 72% hombres	II-III, 25%	36 meses	Punto combinado de mortalidad por cualquier causa y hospitalización	Re-hospitalización	No demostró que un programa de ejercicio estructurado mejore la supervivencia ni las hospitalizaciones, si muestra que es seguro y que proporciona (aunque con un efecto modesto) una mayoría en la calidad de vida.
Belardinelli y col.	123	II-IV, 28,2%	10 años	Muerte y hospitalización	Calidad de vida	Mantiene la capacidad funcional de más de 60% del Vo2 máx y confiere una mejora sostenida en la calidad de vida. Estas mejoras sostenidas están asociadas con la reducción de eventos cardiovasculares importantes, incluidas las hospitalizaciones por ICC y mortalidad cardíaca.
Smart y Marwick Metanálisis	1197		5,9 meses			No existe evidencia en reducción de mortalidad.
EXERT	181	I-II, <40%	9 meses			Mejora consumo máximo de oxígeno sin cambio en la mortalidad.

RHCV: rehabilitación cardiovascular. FEy: fracción de eyección. ICC: insuficiencia cardíaca crónica.

FEVI, puntaje en “*Beck Depression Inventory II*”, historia de fibrilación auricular), se asoció con reducciones significativas moderadas de todas las causas de mortalidad u hospitalización [HR 0,89 (95% CI; 0,81-0,99; P=0,03)] y de la mortalidad CV u hospitalizaciones por IC [0,85 (95% CI; 0,74-0,99; P=0,03)]⁵². También se encontró mejoría significativa moderada en el estado de salud del grupo entrenamiento aeróbico determinado con el “*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*” a los 3 meses, que persiste durante el seguimiento^{18,53}.

Otro estudio randomizado que incluyó 123 pacientes con IC crónica fue realizado por Belardinelli y col., reportando resultados favorable después de 10 años de seguimiento⁵⁵. Los porcentajes de eventos cardíacos, muerte cardíaca y hospitalizaciones para IC eran significativamente menores en los pacientes entrenados vs grupo control.

En la Tabla 5 se resumen los principales estudios al respecto.

Elegibilidad, prescripción de ejercicio

Los estudios publicados enrolaron pacientes con IC estable⁵²⁻⁶⁰, reclutándose pocos pacientes en CF IV (NYHA). Los pacientes en CF IV pueden ser seleccionados siempre y cuando sean motivados apropiadamente y con una cuidadosa supervisión⁵⁸. No existe una FE mínima que limite un plan de entrenamiento de RHCV.

La evaluación inicial debe incluir historia clínica y examen físico para identificar problemas cardíacos y extra cardíaco, que potencialmente limiten la participación en el programa de ejercicio, exámenes de laboratorio, test de ejercicio cardiopulmonar, y en caso que éste no pueda realizarse antes de la primera sesión, es conveniente realizar alguna prueba que permita comprobar objetivamente el estado actual del paciente como la prueba de la marcha de 6 minutos⁸.

Las recomendaciones deben ser realizadas en base a los datos obtenidos en el test de ejercicio (ergometría-test de marcha-test cardiopulmonar); pero deben ser individuali-

zadas por actividad, describiendo la frecuencia, intensidad y duración. Siempre debe ser considerado el estado del paciente, incluyendo medicación, factores de riesgo, características personales y preferencias de ejercicio.

Debe tenerse en cuenta la fisiopatología encontrada en los pacientes con IC crónica, ofreciendo programas de entrenamiento que mejoren la capacidad aeróbica, la fuerza, el rango de movimiento, así como, la flexibilidad sin producir daño sobre el sistema CV.

Tipos de ejercicio

Entrenamiento aeróbico

La evidencia científica demuestra que el ejercicio aeróbico con modalidad continua es el tipo de entrenamiento más utilizado y recomendado⁴. En estudios publicados, las modalidades de ejercicio varían de leve a moderada, entre 60-80% del VO₂máx durante períodos prolongados de tiempo, alcanzando el estado estable (Figura 2A). El ejercicio intervalado o interválico a diferentes intensidades del 50-80% del VO₂máx también demostró ser de utilidad, sobre todo en pacientes muy debilitados, con baja tolerancia al ejercicio. Este tipo de actividad se caracteriza por utilizar períodos muy breves (10-30 seg) de ejercicio de moderada a alta intensidad (50-90% VO₂máx) que alternan con fases de recuperación activa de baja intensidad⁸ (Figura 2B).

La forma de entrenamiento intervalada demostró en estudios clínicos superioridad con respecto al entrenamiento continuo, con mejoría del VO₂máx, el remodelado ventricular, incremento de volumen minuto y mejoría de la función endotelial⁶¹.

Existe en los últimos años un auge en la indicación de esta última forma de entrenamiento; sin embargo, la superioridad del ejercicio intervalado no pudo ser demostrada en ensayos multicéntricos como el estudio SMARTEX-HF⁶². Se demostró que el ejercicio intervalado no es superior al entrenamiento convencional en

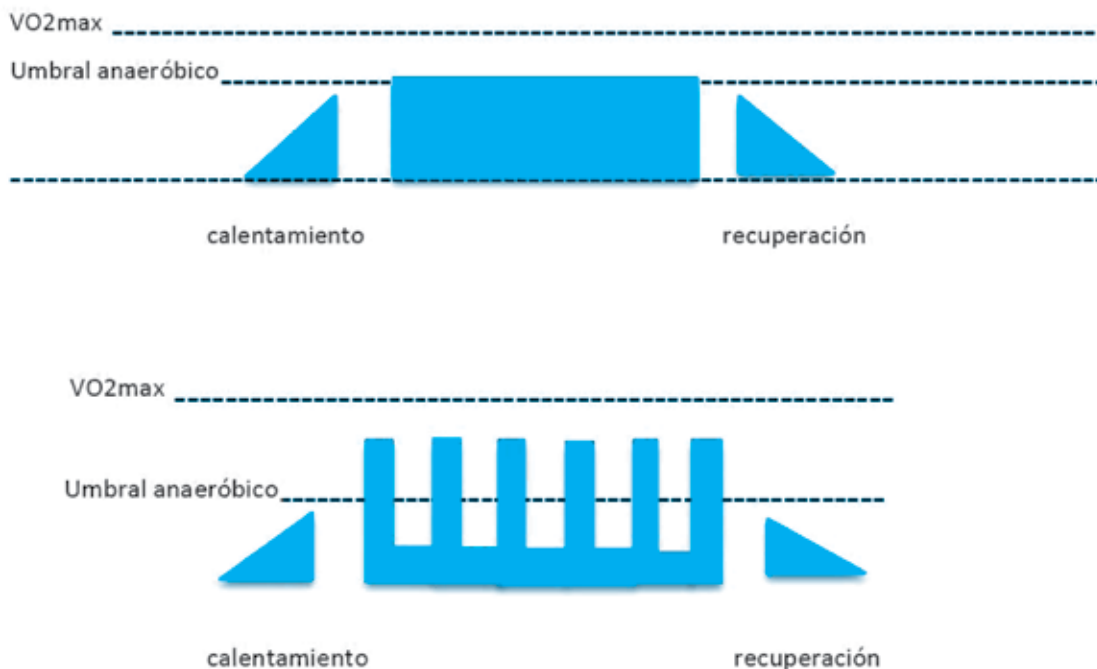


Figura 2. Tipos de ejercicio físico. **A.** Ejercicio aeróbico con modalidad continua. **B.** Ejercicio intervalado o interválico.

revertir el remodelado ventricular o en la ganancia de capacidad aeróbica.

Ejercicio de fuerza

El motivo que lleva a utilizar el entrenamiento de fuerza en pacientes con IC radica en la evidencia que ésta lleva a la disfunción del músculo esquelético y que contribuye a la intolerancia al ejercicio. La masa y la fuerza del músculo esquelético se correlacionan con la capacidad de ejercicio y puede predecir en forma independiente su sobrevida^{8,63,64}.

Los objetivos son restaurar la estructura muscular y su función así como una normalización de los músculos utilizados en la actividad diaria lo cual mejora la calidad de vida⁸.

En casos avanzados de ICC, el entrenamiento de fuerza puede contribuir a prevenir la caquexia cardíaca, lo cual es conocido como un marcador de mal pronóstico⁶⁵.

Antes de indicar entrenamiento de fuerza deben tomarse ciertas precauciones:

- 1- Los pacientes deben estar clínicamente estables y haber tolerado el ejercicio aeróbico.
- 2- Debe individualizarse la intensidad de la fuerza a realizar.
- 3- Se debe comenzar en forma lenta y paulatina.
- 4- Debe controlarse los indicadores de inestabilidad.
- 5- Debe contraindicarse en pacientes en CF IV (NYHA).

En una revisión de Smart y Marwick de 81 estudios, no se informó ninguna muerte relacionada con el ejercicio en los cuales se había incluido un 30% en entrenamiento de la fuerza, lo cual es de destacar⁵³.

Se han realizado estudios comparando entrenamiento de la fuerza, fuerza + actividad aeróbica y sólo aeróbica, evidenciándose mejoría significativa del VO_{2max} , la FEVI, el volumen sistólico y el volumen diastólico del VI, así como los índices de calidad de vida, utilizando los 2 primeros en desmedro de la actividad física aeróbica sola⁸.

Este tipo de entrenamiento debe iniciarse con cargas livianas, completando series de entre 6 a 15 sin cansarse (10 a 13 de la escala de Borg de 6 a 20). Se debe dejar un doble de tiempo para descanso/recuperación en relación a trabajo/contracción.

Los pasos que se deben seguir en un plan de entrenamiento son 3:

- 1- Período de instrucción de 1 a 2 semanas de duración donde se le enseña al paciente 2 ó 3 ejercicios que se repetirán de 5 a 10 veces. No se debe superar un valor de 10 de la escala de Borg de 6 a 20.
- 2- Período de entrenamiento de fuerza y resistencia aeróbica, de 2 a 4 semanas de duración, donde se aumenta las cargas hasta llegar a un Borg de 13, aumentando las repeticiones y la relación ejercicio descanso 1:2.
- 3- Período de entrenamiento específico de la fuerza: se aumenta la carga hasta alcanzar un Borg de 15, según la tolerancia.

Conclusiones

El síntoma crónico primario en pacientes con IC clínicamente estable es la reducción de la tolerancia

al ejercicio, medida como disminución del consumo máximo de oxígeno y se asocia con una menor calidad de vida y supervivencia. La rehabilitación cardíaca es una intervención segura y efectiva para mejorar el consumo máximo de oxígeno, la fuerza muscular, el rendimiento funcional físico y la calidad de vida, y se asocia con una reducción en la hospitalización general y específica de la IC. A pesar de estos beneficios menos de una décima parte de los pacientes elegibles son derivados a un programa de entrenamiento luego de la hospitalización.

El entrenamiento realizado en centros de rehabilitación debe formar parte del tratamiento en pacientes con IC crónica con disfunción ventricular.

Varios programas de entrenamiento se encuentran actualmente en uso, debiéndose incluir ejercicios aeróbicos, a carga constante o entrenamiento intervalado, como así también, ejercicios de fuerza.

Los programas de ejercicio parecen tener un efecto favorable sobre el pronóstico, aunque los resultados de los grandes estudios, como el estudio *HF-Action*, son controvertidos.

Recursos financieros

Las autoras no recibieron ningún apoyo económico para la investigación.

Conflicto de intereses

Las autoras declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-847.
2. McKelvie RS. Exercise training in patients with heart failure: clinical outcomes, safety, and indications. *Heart Fail Rev* 2008; 13:3-11.
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-220.
4. Consenso de Insuficiencia Cardíaca Crónica. Soc. Arg. de Cardiología. *Rev Arg Cardiol* 2016;84(Supl.3):4-50.
5. Triposkiadis FK, Skoularigis J. Prevalence and Importance of Comorbidities in Patients with Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep* 2012;9:354-62.
6. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119:1977-2016.
7. Crimi E, Ignarro LJ, Cacciatore F, Napoli C. Mechanisms by which exercise training benefits patients with heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6:292-300.
8. Consenso de Rehabilitación Cardiovascular. Soc. Arg. de Cardiología. *Rev Arg Cardiol* 2019;87(Supl.3):1-58.
9. Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar Castillon P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(2):163-170.
10. Delargadelle C, Feiereisen P. Strength training for patients with chronic heart failure. *Eura Medicophys* 2005; 41(1): 57-65.
11. Franciosa JA, Park M, Levine BT. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of rating left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol* 1981; 47: 33-9.
12. Brown RA. Rehabilitation of patients with cardiovascular diseases. Report of a who expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1964; 270:3-46.
13. Lope Gimenez F, Perez Terzic C, Zeballos PC y cols. Consenso de Rehabilitación Cardiovascular y Prevención Secundaria de las Sociedades Interamericanas y Sudamericana de Cardiología. *Rev Urug Cardiol* 2013; 28(2):189-224.
14. Piepoli MF, Guazzi M, Boriani G, Cicoira M, Corra U, Dalla Libera L, et al. Exercise intolerance in chronic heart failure: mechanisms and therapies. Part I. *Eur J Cardio-Vasc Pre Rehabil* 2010;17:637-42.
15. Duscha BD, Schuize PC, Robbins JL, Forman DE. Implications of chronic heart failure on peripheral vasculature and skeletal muscle before and after exercise training. *Heart Fail Rev* 2008; 13:21-37.
16. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, et al. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation* 2003; 107:1210-25.
17. Drexler H, Banhardt V, et al. Contrasting short term and long term of converting Enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1989;79(3): 491-502.
18. Downing J, Balady GJ. The role of exercise training in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(6):561-9.
19. Georgiadou P, Adamopoulos S. Skeletal muscle abnormalities in chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2012;9(2):128-32.
20. Papatheasiou G, Tsamis N, Georgiadou P Adamopoulos S. Beneficial effects of physical training and methodology of exercise prescription in patients with heart failure. *Hellenic J Cardiol* 2008;49:267-77.
21. Davies EJ, Moxham T, Rees K, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S, et al. Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2010;12:706-15.
22. Mezzani A, Corra U, Giannuzzi E. Central adaptations to exercise training in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 2008;13:13-20.
23. van Tol BA, Huijsmans RJ, Kroon DW, Schothorst M, Kwakkel G. Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2006;8(8):841-50.
24. Beer M, Wagner D, Myers J, Sandstede J, Köstler H, Hahn D, Neubauer S, Dubach P. Effects of exercise training on myocardial energy metabolism and ventricular function assessed by quantitative phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1883-91.
25. Malfatto G, Branzi G, Osculati G, Valli E, Cuoccio P, Ciambellotti F et al. Improvement in left ventricular diastolic stiffness induced by physical training in patients with dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2009;15(4):327-33.
26. Haykowsky MJ, Liang Y, Pechter D, Jones LW, McAlister FA, Clark AM. A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training performed. *J Am Coll Cardiol*

- 2007; 49:2329-36.
27. Chen YM, Li ZB, Zhu M, Cao YM. Effects of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2012;66:782-91.
 28. Kemi OJ, Hoydal MA, Haram PM, Garnier A, Fortin D, Ventura-Clapier R, et al. Exercise training restores aerobic capacity and energy transfer systems in heart failure treated with losartan. *Cardiovasc Res* 2007;76:91-9.
 29. Keteyian SJ. Exercise training in congestive heart failure: risks and benefits. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;53:419-28.
 30. Ko JK, McKelvie RS. The role of exercise training for patients with heart failure. *Eura Medicophys* 2005;41(1):35-47.
 31. Jugdutt BI, Michorowki BL, Kappagoda CT. Exercise training after anterior Q wave myocardial infarction: importance of regional left ventricular function and topography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12(2): 362-72.
 32. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb F. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation* 1988;78(3): 506-15.
 33. Conraads VM, 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* 2004 ;25(20) :1797-1805.
 34. Hornig B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 93: 210-214.
 35. Adamopoulos S, Parisi J, Karatsas D, Kroupis C, Georgiadis M, Karavolias G et al. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 653-63.
 36. Bjornstad HH, Bruvik J, Bjornstad AB, Hjelles-Tad BL, Damas JK, Aukrust P. Exercise training decreases plasma levels of soluble CD40 ligand and P-selectin in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:43-48.
 37. Smart NA, Meyer T, Butterfield JA, Faddy SC, Passino C, Malfatto G, et al. Individual patient metaanalysis of exercise training effects on systemic brain natriuretic peptide expression in heart failure. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19:428-35.
 38. Ventura-Clapier R. Exercise training, energy metabolism, and heart failure. *Appl Physiol Nutr Metab* 2009; 34:336-9.
 39. Niebauer J. Effects of exercise training on inflammatory markers in patients with heart failure. *Heart Fail Rev* 2008;13:39-49.
 40. Smart NA, Steele M. The effect of physical training on systemic proinflammatory cytokine expression in heart failure patients: a systematic review. *Congest Heart Fail* 2011; 17:110-4.
 41. Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:861-8.
 42. Hambrecht R, Schuize PC, Gielen S, Linke A, Mobius-Winkler S, Erbs S, et al. Effects of exercise training on insulin-like growth factor-I expression in the skeletal muscle of non-cachectic patients with chronic heart failure. *Eur J Cardio-vasc Prev Rehabil* 2005;12:401-6.
 43. Patel KP, Zheng H. Central neural control of sympathetic nerve activity in heart failure following exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 302:H527-37.
 44. Brum PC, Bacurau AV, Medeiros A, Ferreira JC, Vanzelli AS, Negrao CE. Aerobic exercise training in heart failure: impact on sympathetic hyperactivity and cardiac and skeletal muscle function. *Braz J Med Biol Res* 2011; 44:827-35.
 45. Negrao CE, Middlekauff HR. Adaptations in autonomic function during exercise training in heart failure. *Heart Fail Rev* 2008; 13:51-60.
 46. Smart NA, Dieberg G, Giallauria F. Intermittent versus continuous exercise training in chronic heart failure: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;166(2):352-8.
 47. McKelvie RS. Exercise training in patients with heart failure: clinical outcomes, safety, and indications. *Heart Fail Rev* 2008;13:3-11.
 48. Taylor RS, Davies EJ, Dalal HM, Davis R, Doherty P, Cooper C, et al. Effects of exercise training for heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Int J Cardiol* 2012;162: 6-13.
 49. Taylor RS, Walker S, Smart NA, Piepoli MF, Warren FC, Ciani O, et al. Impact of Exercise Rehabilitation on Exercise Capacity and Quality-of-Life in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2019;73 (12): 1430-1443.
 50. Blumenthal JA, Babyak MA, O'Connor C, Kete-Yian S, Landzberg J, Howlett J, et al. Effects of exercise training on depressive symptoms in patients with chronic heart failure: the HF-ACTION randomized trial. *JAMA* 2012:465-74.
 51. Wilson JR, Groves J, Rayos G. Circulatory status and response to cardiac rehabilitation in patients with heart failure. *Circulation* 1996;94:1567-72.
 52. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301(14):1439-50.
 53. Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med* 2004:693-706.
 54. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004; 328(7433):189.
 55. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. 10-year exercise training in chronic heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(16):1521-8.
 56. McKelvie RS, McCartney N, Teo KK, Humen D, Montague T, Yusuf S. Effects of exercise training en patients with congestive heart failure: A critical review. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 789-96.
 57. McKelvie RS, Teo KK, Roberts R, McCartney N, Humen D, Montague T. Effects of exercise training in patients with heart failure: The Exercise Rehabilitation Trial (EXERT). *Am Heart J* 2002; 144:23-30.
 58. Gianuzzi P, Tavazzi L, Meyer K, Drexler H, Dubach P, Meyers J et al. Recommendations for exercising training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001; 22:125-35.
 59. Lloyd-Williams F, Mair FS, Leitner M. Exercise training and heart failure: a systematic review of current evidence. *Br J Fam Pract* 2002; 42:57-55.
 60. Fleg JL, Cooper LS, Borlaug BA, Haykowsky MJ, Kraus WE, Levine BD. Exercise Training as Therapy for Heart Failure. Current Status and Future Directions. *Circ Heart Fail* 2015;8:209-220.
 61. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum O, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007;115:3086-94.
 62. 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* 2017;135(9):839-849.
 63. Ciccoira M, Zanolla L, Franceschini L, Rossi A, et al. Skeletal muscle mass independently predicts peak oxygen consumption and ventilatory response during exercise in non-cachectic patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:2080-5.
 64. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349: 1050-3.
 65. Anker SD, Coats AJS. Cardiac cachexia. A syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest* 1999; 115:836-47.