

Quimiosensibilidad durante Ejercicio en la Insuficiencia Cardíaca: Respuestas Ventilatorias, Cronotrópicas y Neurohormonales

Lídia Zytynski Moura, Guilherme Veiga Guimarães, Philippe Vieira Pires, Fátima Cruz, Gabriela Stopa, Edimar Alcides Bocchi

Instituto do Coração do Hospital de Clínicas/FMUSP, São Paulo, SP - Brasil

Resumen

Fundamento: La insuficiencia cardíaca (IC) está asociada con aumento de la quimiosensibilidad periférica y central en reposo, que puede estar correlacionada con un aumento en la respuesta ventilatoria durante ejercicio. Mientras tanto, SUS sensibilidad en la IC durante el ejercicio aun no fue reportada.

Objetivo: Verificar si el estímulo de los quimiorreceptores centrales y periféricos en pacientes con IC puede modular respuestas ventilatorias, cronotrópicas y neurohormonales durante ejercicio submáximo.

Métodos: Investigamos la quimiosensibilidad central y periférica en 15 pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y 7 controles normales (C), comparando la respuesta durante 3 tests de caminata de 6 minutos (TC6M), realizado en cinta ergométrica con: aire ambiente, en hipoxia y en hipercapnia (en orden randómico).

Resultados: FR en aire ambiente en los grupos C y IC fue 17 ± 2 y 22 ± 2 ($p < .0001$); en hipoxia, fue 17 ± 1 y 23 ± 2 ($p < .02$); con $CO_2 25\%$ fue 20 ± 2 y 22 ± 5 ($p < .02$). Volumen tidal (VT) o corriente en aire ambiente fue $1,25 \pm 0,17$ y $1,08 \pm 0,19$ ($p < .01$); en hipoxia $1,65 \pm 0,34$ y $1,2 \pm 0,2$ ($p < .0001$); con $CO_2 25\%$ $1,55 \pm 0,46$ y $1,29 \pm 0,39$ ($p < .0001$). En reposo, el aumento en la IC fue mayor para VI (C $33 \pm 40\%$, IC $62 \pm 94\%$, $p < .01$), FC (C $7 \pm 10\%$, IC $10 \pm 10\%$, $p < .05$) en reposo. Durante la hipoxia, el aumento durante el ejercicio en la IC fue mayor para FR (C 1 ± 4 , IC 11 ± 6 , $p < .05$), FC (C 12 ± 2 , IC 14 ± 3 , $p < .05$), VI/VO₂ (C $-4 \pm 18\%$, IC $24 \pm 21\%$, $p < .01$), FC/VO₂ (C $-26 \pm 11\%$, IC $11 \pm 5\%$, $p < .01$), VI/DC (C $36 \pm 10\%$, 46 ± 14 , $p < .05\%$) y FC/DC (C $18 \pm 8\%$, HF 29 ± 11 , $p < .01$). Durante ejercicio en hipoxia en el grupo IC, el NO disminuyó y los niveles de IL-6 y aldosterona aumentaron. Los niveles neurohormonales permanecieron inalterados en el grupo C.

Conclusión: La quimiosensibilidad central y la periférica durante el ejercicio están aumentadas en la IC y pueden modular estándares respiratorios, cronotrópicos cardíacos y actividad neurohormonal durante ejercicio. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(3): 381-391)

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca, ejercicio, cardiomiopatías, óxido nítrico, norepinefrina.

Abreviaturas no estandarizadas

O₂% - porcentaje de oxígeno; hipoxia, test hipóxico isocápnic usando O₂% inspirado a 14%; hipercapnia - test hiperóxico hipercápnic usando CO₂ inspirado a 5% y O₂ 95%; PetCO₂ - presión expiratoria final de CO₂; FR - frecuencia respiratoria (rpm); VT - volumen tidal (o corriente) (l); VO₂ - consumo de O₂ (ml/kg); inclinación VI/VCO₂ - coeficiente de regresión de la regresión lineal entre la ventilación y el VCO₂; FC - frecuencia cardíaca (lpm); BNP - peptídeo natriurético tipo B; DC - distancia caminada (millas); TC6M - test de caminata de 6 min; VA - valores absolutos; ICNC - grupo de pacientes con IC que no completó el protocolo de hipoxia; Δ - diferencia calculada entre el test de aire ambiente e hipoxia o hipercapnia.

Introducción

Quimiorreceptores periféricos son considerados de un papel importante en la regulación de la ventilación durante ejercicio¹. Además de eso, los quimiorreceptores centrales ejercen influencia sobre la ventilación pulmonar, frecuencia cardíaca, presión arterial y actividad simpática².

Muchos estudios han sugerido la existencia de alta quimiosensibilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), con consecuente empeoramiento en la ventilación y alteraciones en los estándares respiratorios³⁻⁵. Mientras tanto, la gran mayoría de los estudios sobre los mecanismos de la disnea y el quimiorreflejo fue realizada utilizando la sensibilización con gases de quimiorreceptores en reposo³⁻⁶. De hecho, pocos estudios fueron realizados con sensibilización de quimiorreceptores periféricos por hipoxia durante ejercicio y apenas en individuos sanos.

El presente estudio verificó la hipótesis original de que la estimulación de los quimiorreceptores centrales y periféricos

Correspondencia: Lídia Zytynski Moura •

Pres. Taunay, 1091/72 - Bigorriho - 80430-000 - Curitiba, PR - Brasil

E-mail: lidia.zyt@cardiol.br, lidia_zyt@yahoo.com.br

Artículo recibido el 29/04/09; revisado recibido el 03/10/09; aceptado el 23/10/09.

en pacientes con IC podría modular respuestas ventilatorias, cronotrópicas, de óxido nítrico, presión arterial sistémica y neurohormonales durante ejercicio submáximo.

Métodos

Pacientes

Estudiamos 22 individuos divididos en 2 grupos: Grupo Insuficiencia Cardíaca (IC) con 15 pacientes y Grupo Control (C) con 7 pacientes. Los criterios de inclusión fueron clase funcional I o II (NYHA), por lo menos 21 años de edad, presencia de síntomas y/o disfunción ventricular por lo menos 6 meses, tratamiento médico optimizado y estado clínico estable por lo menos 3 meses. Los criterios de exclusión fueron cardiomiopatía isquémica, hipertensión arterial no controlada, enfermedad pulmonar obstructiva, diabetes y/o otras endocrinopatías, marcapasos cardíaco, enfermedades hepáticas, niveles de creatinina sérica ≥ 2.5 mg/dL, AVC en los últimos seis meses, limitaciones osteomusculares, caquexia cardíaca, enfermedad valvular primaria, cardiomiopatía chagásica, restrictiva o hipertrófica, pericarditis constrictiva e hipertensión arterial pulmonar primaria. El grupo Control incluyó individuos de 21 años de edad o más, clínicamente asintomáticos, sin historia de enfermedad cardíaca, sin alteraciones en el examen físico o exámenes de laboratorio complementarios. Todos los individuos dieron su consentimiento informado para participar del estudio, que fue aprobado por el comité de ética institucional.

Diseño del estudio

El estudio fue prospectivo, randomizado, caso-controlado y ciego para los pacientes del grupo IC e individuos del grupo C. Antes de la inclusión, todos los participantes fueron sometidos a evaluación inicial clínica y de laboratorio, que incluyó un ecocardiograma transtorácico, cámara gamma miocárdica, electrocardiograma (ECG) y test cardiopulmonar.

El test de caminata de 6 minutos (TC6M)

Medimos la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (DAP) antes de cada test de ejercicio, en el último minuto y en el 1º minuto de la recuperación. El ECG fue monitoreado de forma continua. La ventilación pulmonar y los datos de intercambios gaseosos fueron determinados con base respiración a respiración en un sistema computarizado (modelo V_{\max} 229 Sensormedics).

El TC6M fue realizado en una cinta programable sin inclinación con la velocidad programada por el paciente (Series 2000, Marquette Electronics) por lo menos 2 horas después de una comida liviana y con temperatura ambiente controlada (21°C a 23°C). Los pacientes fueron orientados a caminar de acuerdo con la escala de Borg, con nivel de esfuerzo variando de liviano a moderadamente arduo, de 11 a 13⁷. El TC6M asociado con la escala de Borg parece ser una medida precisa de las limitaciones de un grupo con IC y ha sido correlacionado con los esfuerzos diarios del individuo^{8,9}.

Protocolo de quimiosensibilización

Por el protocolo, los tres TC6M fueron realizados el mismo día en las siguientes condiciones: inhalación de aire comprimido (O_2 20%) para el test de aire ambiente, test hipóxico en hipoxia (O_2 14%) y nitrógeno balanceado a 86%, y test hipercápnico con CO_2 5% y O_2 95% (para bloquear quimiorreceptores periféricos). Los tres tests fueron conducidos en orden randómico con intervalos de 20 minutos entre ellos.

El sistema usado para inhalación fue un sistema de ventilación mecánica modelo Smart, marca Takaoka, en modo espontáneo, que fue adaptado a través de un codo de goma anexo a la válvula del ergoespiómetro y que recibió la mezcla gaseosa. El análisis del test de hipercapnia fue realizado utilizando datos del ventilador respiratorio mecánico sin evaluación del gas exhalado debido a la imposibilidad de evaluar adecuadamente el sistema ergoespiométrico en la presencia de altas concentraciones de CO_2 . Muestras de sangre fueron colectadas en las condiciones basales y en el último minuto de ejercicio. Fueron medidos: catecolamina (ensayo cromatográfico)¹⁰, BNP (Biosite)¹¹, aldosterona (radioinmunoensayo)¹², interleucina-6 (kit Immulite IL-6 (DPC))¹³, y óxido nítrico (NOx, Nitric Oxide Colorimetric Assay Kit, BioVision, Mountain View, CA, EUA).

Análisis estadístico

Las variables son expresadas como medias \pm 1DP. Los datos fueron analizados usando el test de Newman-Keuls pareado. El nivel de significancia fue establecido como $p \leq 0,05$.

Para comparar entre el test de aire ambiente y hipoxia o hipercapnia, calculamos la diferencia o delta en % (Δ) usando la ecuación $\Delta: ((\text{datos de hipoxia o hipercapnia}) - \text{test de aire ambiente}) / \text{test de aire ambiente} \times 100$.

Resultados

Once pacientes del grupo IC completaron el protocolo y 4 pacientes no completaron el protocolo de hipoxia (grupo ICNC) (Tabla 1). Todos los individuos inspiraron una fracción de oxígeno de aproximadamente 14%, con concomitante reducción en la saturación del porcentaje de O_2 periférico con constante $PetCO_2$ sin la necesidad de suplementación de CO_2 .

Respuesta hipóxica isocápnica en reposo pre ejercicio en comparación con el test de aire ambiente (Figura 1)

En reposo, ambos grupos aumentaron la ventilación secundaria al aumento en la frecuencia respiratoria y volumen tidal (corriente). El grupo IC presentó una respuesta ventilatoria aguda, caracterizada por la mayor elevación en la ventilación. Mientras tanto, el aumento en la frecuencia respiratoria fue mayor en el grupo C, en cuanto el aumento en el volumen tidal fue mayor en el grupo IC. El grupo C presentó aumento de la ventilación con mayor participación de la frecuencia respiratoria que del volumen tidal; entre tanto, el grupo IC presentó aumento de la ventilación con igual contribución del volumen tidal y frecuencia respiratoria.

Ambos grupos demostraron una declinación pronunciada ($p < 0,02$) y equivalente en el espacio muerto estimado. El

Tabla 1 - Características clínicas y de laboratorio

	Control n=07	IC n=11	ICNC n=04
Edad (años)	41±8	46±8	42±6
Sexo masculino	71%	63%	75%
Etnia			
Blanco	71%	46%	25%
Negro	14%	27%	50%
Etiología			
Idiopática	-	73%	100%
Hipertensiva	-	27%	0%
Peso	77±13	81±19	79±11
Altura	1,72±0,11	1,66±0,10	1,65±0,13
IMC (kg/m ²)	27±4	29±5	29±2
Última modificación del estado clínico (m) †	-	17±9	8±4
Última alteración de medicamentos (m) †	-	10±6	6±4
Clase funcional (NYHA)			
I	-	64%	50%
II	-	36%	50%
Medicamentos			
Inhibidores de ECA	-	91%	75%
Digitalis	-	64%	50%
Diuréticos	-	82%	100%
Espironolactona	-	82%	100%
β-bloqueantes	-	100%	75%
Bloqueadores de AT1	-	10%	25%
Hemoglobina	14,2±1,3	14,2±1,9	13,8±2,4
Creatinina	1,09±0,32	1,16±0,35	1,2±0,22
TSH	2,03±1,09	2,62±1,21	2,01±0,61
VO ₂ (test cardiopulmonar)*	39,7±4,7	20,9±4,7	19,3±3,2
Fración de eyección del VI (MUGA) (%)*	54,3±3,7	30,7±9,7	29,4±6,1
Ecocardiograma (in cm)			
Diámetro diastólico final del VI *	5,05±0,56	7,2±0,5	6,95±0,88
Eyección del VI *	59±3	34±6	34±5

Valores en medias ± DP; m - meses; VO₂ - consumo máximo de oxígeno durante ejercicio en ml/kg/min; TSH - hormona estimulante de la tiroides; VI - ventrículo izquierdo. *p<0,05 entre C y IC; †p<0,05 entre IC y ICNC; MUGA - (multiple gated acquisition) angiografía de múltiples entradas.

grupo C presentó mayor elevación en el consumo de oxígeno (VO₂) que el grupo IC. El grupo IC presentó un mayor aumento en el DFC que el grupo C. La razón entre la Ventilación/VO₂ en el grupo IC fue mayor durante la hipoxia (5,03 ± 1) que en el test de aire ambiente (3,13 ± 0,36; p<0,05). El grupo C no presentó variación significativa entre el test de aire ambiente/hipoxia. La razón entre la FC/VO₂ fue igual durante el test de

aire ambiente y hipoxia en los dos grupos.

Test de ejercicio hipóxico isocápnic en comparación con el test de aire ambiente (Tabla 2) (Figuras 1, 2, 3)

Ambos grupos presentaron un aumento en la ventilación durante el ejercicio. Entre tanto, el volumen tidal aumentó de forma más pronunciada en el grupo C que en el grupo IC, en contraste con la FR, la cual aumentó más en el grupo IC. Ambos grupos presentaron una declinación equivalente en el espacio muerto estimado con concomitante aumento en VO₂. Los grupos IC y C presentaron un aumento más significativo en la FC (p<0,006); entre tanto, el grupo IC presentó mayor elevación en el DFC que el grupo C.

Ambos grupos presentaron los menores valores de presión arterial (PA) en el final del ejercicio y recuperación y aumento de la relación Ventilación/VCO₂. La distancia caminada estaba reducida especialmente en el grupo IC. El grupo IC también presentó valores más altos de las razones Ventilación/VO₂ y FC/VO₂ que O₂ 20%. Los participantes del grupo C no presentaron cambios significativos en la razón Ventilación/VO₂ entre ellos, mientras que la razón FC/VO₂ era mayor en el test de aire ambiente. Ambos grupos presentaron aumento en las razones Ventilación/distancia caminada y FC/distancia caminada. Al comparar el D (test de aire ambiente/hipoxia) entre los dos grupos, todas las razones eran significativamente más altas en el grupo IC.

Respuesta al test hiperóxico hipercápnic (hipercapnia) en reposo en comparación con el test de aire ambiente

En hipercapnia, ambos grupos presentaron valores menores de Ventilación, lo que en el grupo C fue debido principalmente a la disminución en el volumen tidal a despecho de la alta FR, pero en el grupo IC, estaba asociado a la reducción en el volumen tidal y FR.

Respuesta al test de ejercicio hiperóxico hipercápnic (hipercapnia) en comparación con el test de aire ambiente (Figuras 4, 5)

Los grupos IC y C presentaron mayor elevación en la Ventilación, sin diferencia significativa entre ellos. Durante el ejercicio, ambos grupos aumentaron el ΔFR y Dvolumen tidal (p<0,02), sin mayor y significativo aumento (p<0,01) en el grupo C cuando fue comparado al grupo IC (Figuras 5,6). Ninguno de los dos grupos presentó alteraciones significativas en la PA y distancia caminada. Ambos grupos presentaron un aumento estadísticamente no significativo en la FC al ejercicio. Los grupos IC y C presentaron una elevación aguda en la FC en el primer minuto de ejercicio, que fue mayor en respuesta a la hipoxia. Ambos grupos presentaron aumento en la relación Ventilación/distancia caminada sin alteraciones en la relación FC/distancia caminada. Al comparar el D (test de aire ambiente/hipercapnia) de las razones Ventilación/distancia caminada y FC/distancia caminada, éstas eran mayores en el grupo IC que en el grupo C.

Marcadores neurohormonales durante hipoxia y hipercapnia en comparación con el test de aire ambiente

El grupo C no presentó alteraciones en los niveles de

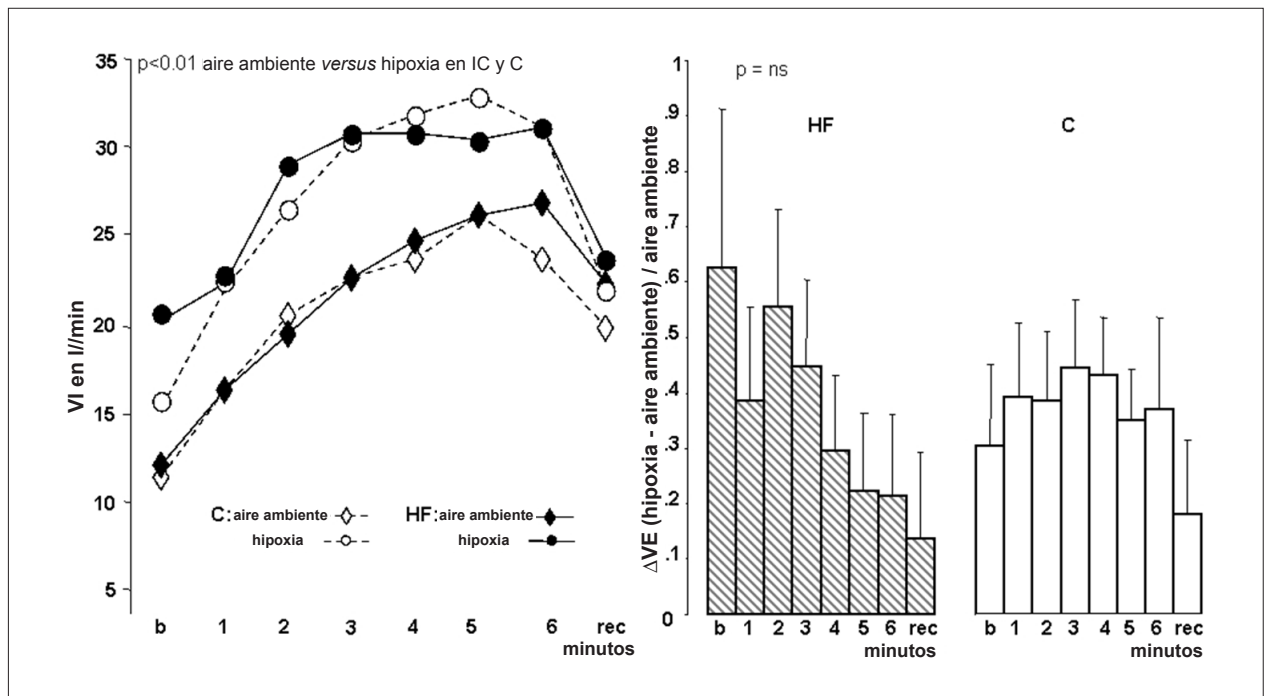


Fig. 1 - Ventilación de pacientes control (C) y con insuficiencia cardíaca (IC) con aire ambiente y hipoxia. Valores en medias \pm DP (porcentaje %); b, basal minuto; rec, recuperación en el 1º minuto; VI: ventilación pulmonar; aire ambiente, test O_2 20%; hipoxia, test de hipoxia isocápica usando O_2 inspirado la 14%; Δ VI Hipoxia/test de aire ambiente: diferencia (Δ) entre ventilación de los datos Hipoxia/test de aire ambiente.

Tabla 2 - Resumen de los Resultados (Δ delta en porcentaje)

Parámetros	Δ hipoxia/test de aire ambiente				Δ hipercapnia/test de aire ambiente			
	Reposo		Ejercicio		Reposo		Ejercicio	
	C	HF	C	HF	C	HF	C	HF
VI	33 \pm 40†	62 \pm 94	37 \pm 3	35 \pm 13	-10 \pm 40	-15 \pm 50	77 \pm 8	69 \pm 12
Vt	16 \pm 44	24 \pm 60	93 \pm 47†	26 \pm 13	-28 \pm 40	-14 \pm 40	117 \pm 47†	53 \pm 6
RR	21 \pm 27	6 \pm 26	1 \pm 4†	9 \pm 4	4 \pm 40	-8 \pm 30	32 \pm 10†	14 \pm 7
EDS	-0,5 \pm 52	-18 \pm 20	-29 \pm 6	-28 \pm 7	-	-	-	-
VO ₂ /kg	5 \pm 40*	15 \pm 68	32 \pm 14*	11 \pm 6	-	-	-	-
HR	7 \pm 10*	10 \pm 10	12 \pm 2*	14 \pm 3	3 \pm 2	5 \pm 1	9 \pm 1*	4 \pm 3
BP	-0,2 \pm 8	-6 \pm 11	-1 \pm 4	-8 \pm 14	4 \pm 20	2 \pm 10	6 \pm 20	1 \pm 10
WD	-	-	-5 \pm 13†	-14 \pm 14	-	-	20 \pm 41	-7 \pm 24
Inclinación VI/VO ₂	-	-	24 \pm 31	43 \pm 54	-	-	-	-
Relaciones								
VI/VO ₂	40 \pm 8	60 \pm 7	-4 \pm 18 †	24 \pm 21	-	-	-	-
HR/VO ₂	6 \pm 1	5 \pm 1	-26 \pm 11 †	11 \pm 15	-	-	-	-
VI/WD	-	-	36 \pm 10*	46 \pm 14	-	-	32 \pm 21*	53 \pm 25
HR/WD	-	-	18 \pm 9†	29 \pm 11	-	-	-5 \pm 4†	11 \pm 6

Valores en medias \pm DP (porcentaje %); Dtest Hipoxia/ aire ambiente: diferencia (Δ) entre los datos del test Hipoxia/aire ambiente; Dtest hipercapnia/ aire ambiente: diferencia (Δ) entre datos del test hipercapnia/aire ambiente; EME - espacio muerto estimado; VO₂/kg - consumo de O₂; inclinación VI/VO₂ - coeficiente de la regresión lineal entre VI/VO₂; DC - distancia caminata; *p<0,05 entre C/IC; †p<0,01 entre C/HF.

Artículo Original

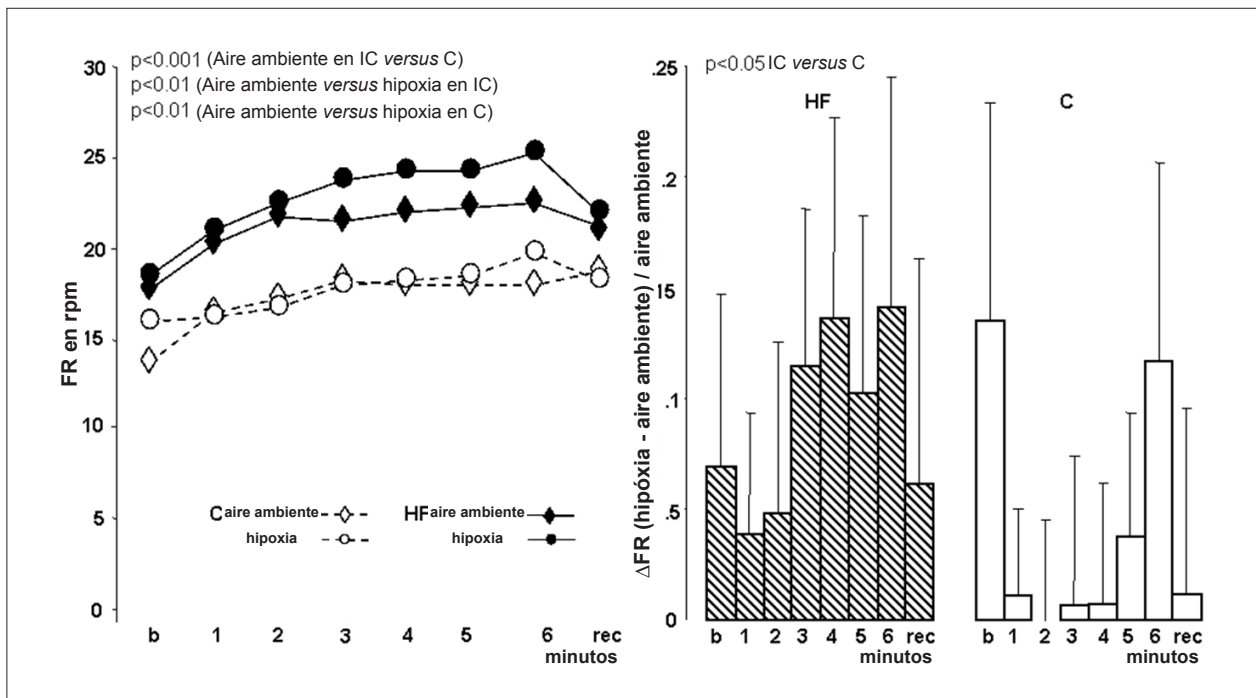


Fig. 2 - Frecuencia respiratoria (FR) de pacientes control (C) y con insuficiencia cardíaca (IC) con aire ambiente y hipoxia. Valores en medias \pm DP (porcentaje %); b - basal minuto; rec - recuperación en el 1º minuto; aire ambiente, test O_2 20%; hipoxia, test de hipoxia isocápnicica usando $O_2\%$ inspirado a 14%; Δ VI Hipoxia/test de aire ambiente: diferencia (Δ) entre ventilación de los datos Hipoxia/test de aire ambiente.

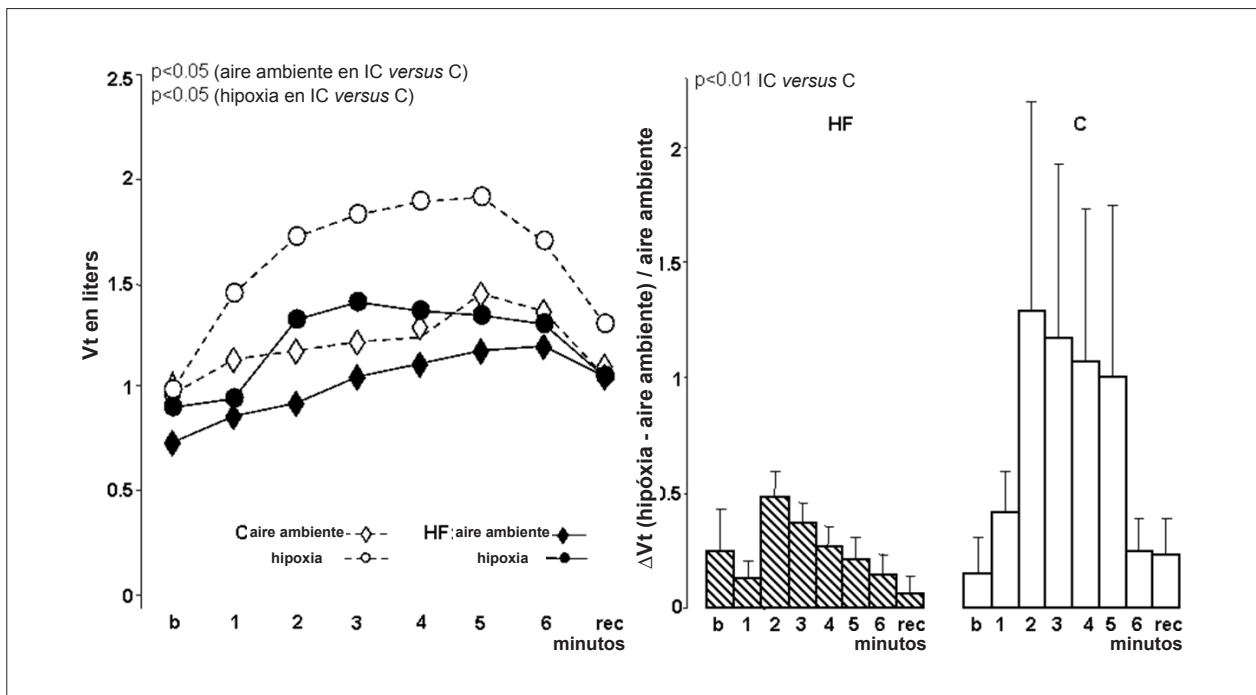


Fig. 3 - Volumen Tidal (Vt) de pacientes control (C) y con insuficiencia cardíaca (IC) con aire ambiente y hipoxia. Valores en medias \pm DP (porcentaje %); b - basal minuto; rec - recuperación en el 1º minuto; aire ambiente, test O_2 20%; hipoxia, test de hipoxia isocápnicica usando $O_2\%$ inspirado la 14%; Δ VI Hipoxia/test de aire ambiente: diferencia (Δ) entre ventilación de los datos Hipoxia/test de aire ambiente.

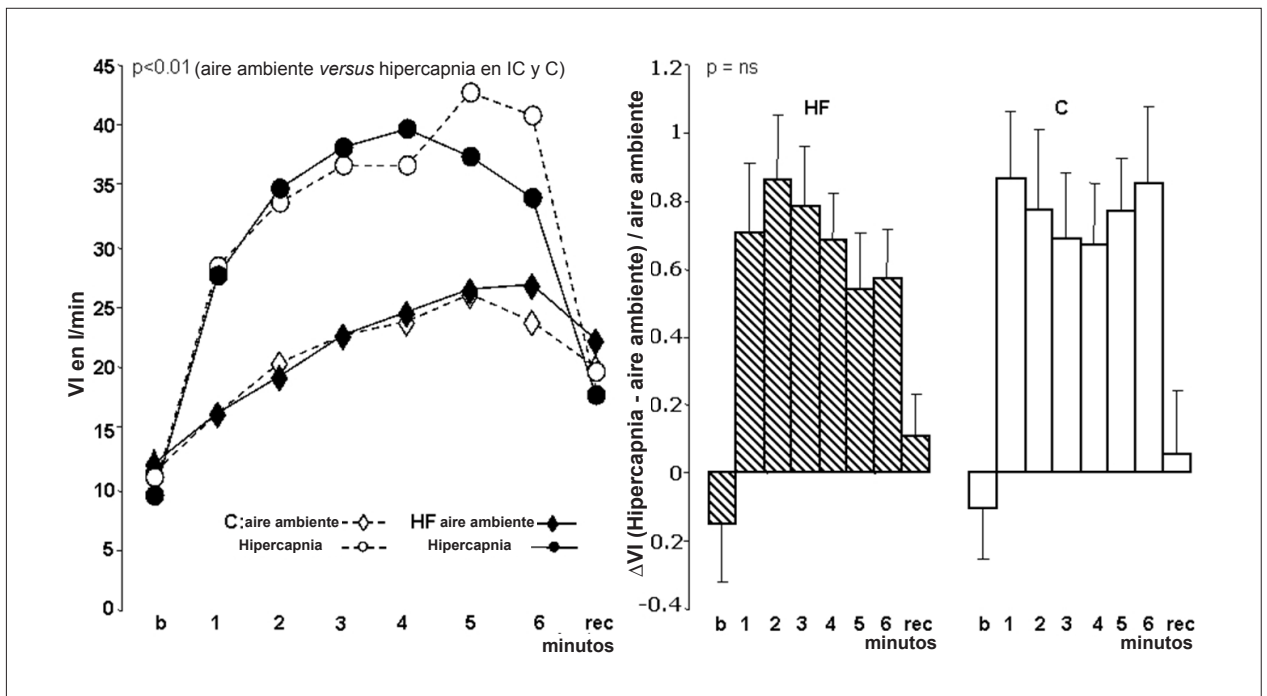


Fig. 4 - Ventilación de pacientes control (C) y con insuficiencia cardíaca (IC) con aire ambiente y hipercapnia. Valores en medias \pm DP (porcentaje %); b - basal minuto; rec - recuperación en el 1º minuto; aire ambiente, test O_2 20%; hipercapnia, test de hipercapnia hiperóxica usando CO_2 % inspirado la 5% y O_2 la 95%; ΔVI Hipercapnia/test de aire ambiente: diferencia (Δ) entre ventilación de los datos hipercapnia/test de aire ambiente.

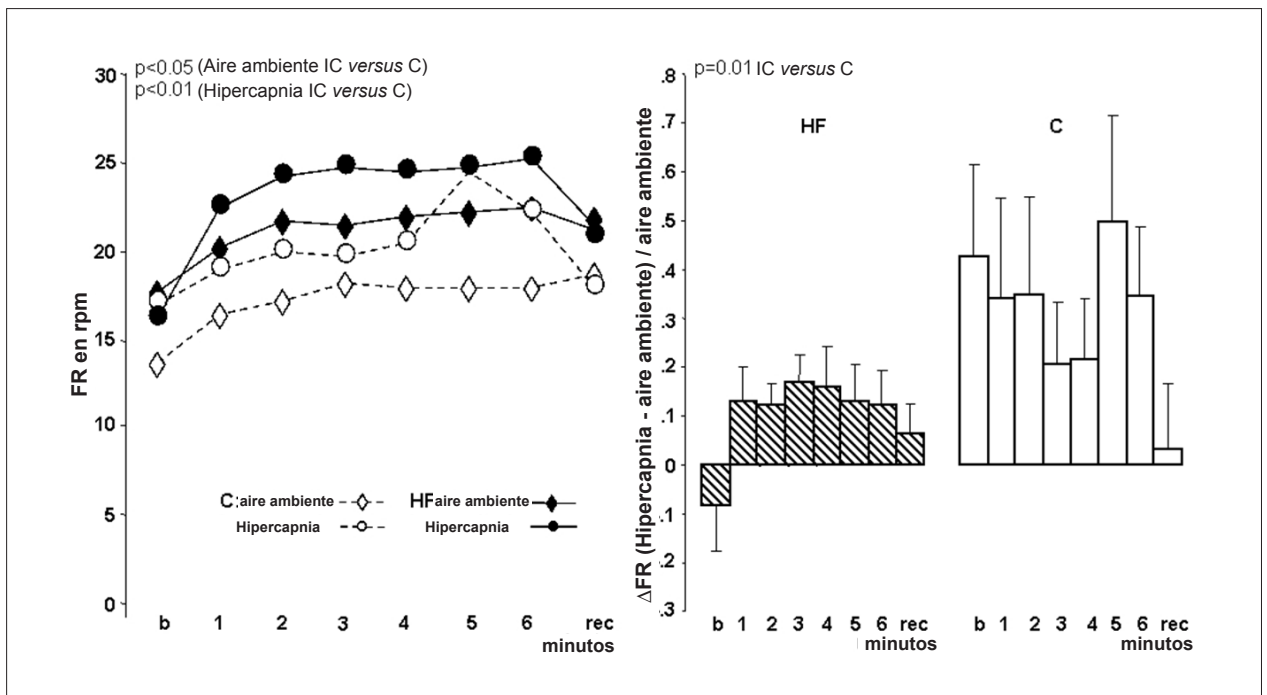


Fig. 5 - Frecuencia Respiratoria (FR) de pacientes control (C) y con insuficiencia cardíaca (IC) con aire ambiente y hipercapnia. Valores en medias \pm DP (porcentaje %); b - basal minuto; rec - recuperación en el 1º minuto; VI - ventilación pulmonar; aire ambiente, test O_2 20%; hipercapnia, test de hipercapnia hiperóxica usando CO_2 % inspirado la 5% y O_2 la 95%; ΔVI Hipercapnia/test de aire ambiente: diferencia (Δ) entre ventilación de los datos hipercapnia/test de aire ambiente.

BNP, aldosterona, IL-6 y óxido nítrico en hipercapnia y hipoxia, pero presentó una tendencia al aumento en los niveles de catecolaminas durante la hipoxia (Tabla 3). El grupo IC presentó un mayor aumento en los niveles de catecolaminas y aldosterona en el test de aire ambiente, en comparación al grupo C. Durante la hipoxia, el grupo IC presentó una significativa disminución en los niveles de NO con concomitante elevación en los niveles de IL-6 y aldosterona. En el test de hipercapnia, el grupo IC presentó aumento en los niveles de catecolamina y NO. El grupo IC también presentó aumento en los niveles de BNP durante el test de aire ambiente; entre tanto, en hipoxia y hipercapnia, los niveles de BNP presentaron una reducción, pero ninguna de esas alteraciones presentó significancia estadística.

Hipoxia Isocápnica - protocolo no concluido

Los síntomas más comunes asociados con la interrupción del protocolo fueron disnea (3), mareo (4), presíncope (4) y "oscurecimiento" de la visión (4), pero ninguno necesitó intervención más específica. Un paciente interrumpió el

protocolo en el primer minuto, uno en el segundo y dos en el tercer minuto del ejercicio. Al comparar el grupo IC con el grupo ICNC en los cuatro minutos iniciales del protocolo de hipoxia, observamos que el aumento en la Ventilación fue mayor en el grupo ICNC (HFNC 29,8±9,5 l/min versus grupo IC 25,6±5,1 l/min). En relación al Δ test de aire ambiente/hipoxia, la Ventilación en reposo del grupo ICNC no disminuyó, sino que durante el ejercicio, presentó un aumento importante, similar a la respuesta ventilatoria aguda, seguida por un disminución importante. El grupo ICNC presentó mayor FR (ICNC: 23±2,4 i/min versus grupo IC: 21,4±2,23 i/min, $p<0,01$) y volumen tidal (ICNC: 1,33±0,26 l/min y grupo IC: 1,14±0,25 l/min $p<0,04$). El grupo ICNC presentó mayor aumento de VO_2 cuando fue comparado al grupo IC en los tres primeros minutos del ejercicio, con media de 10,40±5,7 para el grupo ICNC y 8,2±4,3 para el grupo IC ($p<0,05$), con un pico en el 1º minuto seguido de un declinación a un nivel menor que en el test de aire ambiente. El grupo ICNC presentó de forma general, una mayor FC (106±15,31) que el grupo IC (91,47±12,10; $p<0,02$), y

Tabla 3 - Medidas neurohormonales

	Basal			Final			Delta basal/final		
	Test de aire ambiente	Hipoxia	Hipercapnia	Test de aire ambiente	Hipoxia	Hipercapnia	Test de aire ambiente	Hipoxia	Hipercapnia
Catecolaminas									
IC	634±215	782±562	573±418	1061±757†	1275±813	1034±931†	67±57*	49±65	72±65
C	454±235	470±312	480±333	477±229	740±205	495±252	7±9	66±91	35±38
%Diferencia HF,C	28%	39%	16%	55%	41%	52%			
BNP									
HF	180±164	226±282	255±348	202±173	138±167	196±216	25±57	-6±46	0.3±35
C	11±3,5	11±6,7	11±9	11±3,2	10±5	12±9	-1±21	5±41	13±28
%Diferencia IC,C	93%	95%	95%	94%	92%	93%			
Aldosterona									
HF	6,5±4,9	14,1±17,2	14,4±19	11,1±12,6	16,3±18†	14±19	46±61*	21±28	-2±12
C	10,6±6,1	12,5±8,2	8,9±5	9,6±7,1	13,9±7,9	8,8±5,5	-5±31	20±54	-0.4±17
%Diferencia HF,C	63%	11%	38%	13%	14%	37%			
Interleucina 6									
HF	2,8±1,6	2,6±1,7	3,2±1,6	3±1,9	3±1,8†	4,3±3,1	5±43	24±41	33±80
C	0,9±0,78	1,4±1,3	1,9±2,9	1,1±0,9	1,6±1,9	1,4±1,9	44±85	10±60	-6±64
%Diferencia IC,C	67%	46%	40%	63%	46%	67%			
Óxido Nítrico									
IC	70±28	77±31	74±38	69±20	60±27†	89±38†	2±26	-19±37	32±50
C	64±31	61±32	82±44	77±36	58±31	86±46	31±45	-21±38	12±24
%Diferencia IC,C	8%	20%	10%	11%	3%	3%			

Valores en medias ± DP; Δ & f: delta o diferencia entre basal y final; basal: reposo; final: recuperación; catecol.: catecolamina; * $p<0,05$ entre IC/C(Db&f); † $p<0,05$ entre basal/final; ‡ $p<0,05$ entre basal/final.

antes de la interrupción, presentaron una elevación aguda en la FC, seguida por una declinación a un nivel más bajo que en el test de aire ambiente.

Discusión

La quimiosensibilidad central y periférica en el ejercicio está aumentada en el grupo IC y puede modular el estándar respiratorio, cronotropismo cardíaco y actividad neurohormonal durante el ejercicio físico. La respuesta ventilatoria a la estimulación de los quimiorreceptores periféricos durante el ejercicio en el grupo IC está asociada a la exacerbación de la alteración en el estándar respiratorio con un aumento más proporcional en la FR.

Hipoxia isocápnic

Nuestro hallazgo de respuesta hipóxica bifásica en el grupo IC está de acuerdo con lo que ha sido relatado en voluntarios sanos en reposo y durante ejercicio¹⁴. La contribución de la exacerbación de la FR, según nuestro conocimiento, no había sido relatada aun. Los quimiorreceptores periféricos pueden ser más sensibles en el grupo IC y pueden determinar una respuesta anormal en el estándar ventilatorio en el grupo IC⁵. Alternativamente, la hipoxia podría haber agravado los mecanismos pulmonares relacionados a la respuesta de la FR durante el ejercicio en el grupo IC, tales como aumento progresivo del espacio muerto pulmonar en el grupo IC^{15,16}, fatiga de los músculos respiratorios y acción atenuada del ciclo óxido nítrico-L-arginina¹⁷. En desacuerdo con esa hipótesis es que la hipoxia, debido a su efecto vasodilatador selectivo, puede llevar a la redistribución del flujo sanguíneo pulmonar, mejorando el componente alveolar y el disturbio ventilación/perfusión. Además de eso, la reducción del espacio muerto estimado durante el ejercicio, probablemente debido a la mejora en el débito cardíaco en el grupo IC no fue favorable¹⁶. Entre tanto, ambos mecanismos podrían estar influenciando la respuesta ventilatoria.

A diferencia de algunos autores, en nuestro estudio el VO_2 en la hipoxia aumentó progresivamente, pero esa discrepancia puede ser debida a diferentes niveles de hipoxia y ejercicio (O_2 10-12%)^{18,19}. Una posibilidad potencial para el aumento del VO_2 observado en ambos grupos es que, probablemente, el ejercicio altere la curva de disociación O_2 -hemoglobina a través de la liberación de compuestos de fosfato asociados al aumento de la liberación de CO_2 y producción de ácido por los músculos.

La elevación en la inclinación Ventilación/ VCO_2 observada está probablemente asociada a la modificación primaria en el estándar respiratorio en ambos grupos (hiperventilación) y menos al aumento del PCO_2 o espacio muerto estimado, como anteriormente fue descrito durante test de ejercicio máximo en aire ambiente en pacientes con IC²⁰⁻²⁶.

No encontramos estudios que utilizaran el TC6M concomitantemente a la hipoxia, pero a pesar de la falta de comparación, podemos suponer que la reducción en la distancia caminada observada puede estar relacionada a la mayor hiperventilación, la cual podría llevar a la fatiga del músculo torácico e hipoxia de tejidos. El aumento de la FC en reposo, que fue similar en ambos grupos, confirma

que la hipoxia es un gran estímulo cronotrópico, y que los quimiorreceptores periféricos, cuando son estimulados, pueden modular la FC de reposo en el grupo IC a pesar de los beta-bloqueantes^{3-5,15,20,21}. Entre tanto, la mayor respuesta cronotrópica es indicativa de mayor sensibilidad de los quimiorreceptores periféricos al ejercicio en el grupo IC durante el ejercicio.

Hipercapnia hiperóxica

Las razones para la reducción discordante de la Ventilación en reposo en ambos grupos C y IC en comparación a otros estudios²²⁻²⁴ son desconocidas; entre tanto, una posible explicación sería que los quimiorreceptores centrales, a pesar de ser poderosos estimulantes de la Ventilación, son más lentos que los quimiorreceptores periféricos^{3,23}, sin gran influencia en la sensibilización del primer minuto. Los resultados de nuestro test de ejercicio, como otros conducidos en individuos sanos con hipercapnia en reposo, muestran un componente ventilatorio agudo, probablemente debido al estímulo del quimiorreceptor periférico por el CO_2 ²⁵ más ejercicio; y un componente lento, específicamente asociado al quimiorreceptor central con gran aumento de la amplitud de Ventilación²⁶. En nuestro estudio, como en otros, el estímulo hipercápnic resultó en un aumento importante y global de la Ventilación, que fue mayor que el observado durante la hipoxia³. Entre tanto, la razón Ventilación/distancia caminada fue mayor en el grupo IC que en el grupo C, lo que sugiere mayor quimiosensibilización central.

La explicación para el inesperado aumento limitado en la FR en el grupo IC durante el ejercicio hipercápnic en comparación al grupo C, que presentó una mayor respuesta que el grupo IC, sugiere que los quimiorreceptores centrales no tuvieron un papel en la respuesta ventilatoria durante el ejercicio en el grupo IC, principalmente cuando es comparada a la respuesta obtenida con O_2 14%. Como en nuestros estudios, otros compararon el efecto del estímulo hipercápnic sobre la FC en individuos sanos y con IC; entre tanto, apenas en reposo, y diferentemente, demostraron un aumento mayor en el grupo IC que en el grupo C²⁴. De forma similar al nuestro, otro estudio demostró un aumento de la FC en hipercapnia, globalmente inferior al que ocurrió en hipoxia, aunque el test haya sido realizado en individuos sanos y en reposo³. Sin descripciones anteriores, la respuesta cronotrópica aguda observada en nuestros resultados en ambos grupos, inmediatamente después del comienzo del ejercicio, fue más alta que el aumento visto en los tests de hipoxia. Algunos factores posiblemente pueden haber influido para tal hecho: a) quimiorreflejo periférico, estimulado por el CO_2 ; b) inadecuado bloqueo de la quimiosensibilidad periférica por la hipoxia^{24,25}; c) importante y abrupta activación simpática sin los efectos atenuantes del reflejo vagal de la expansión pulmonar, ya que éste es poco estimulado en el primer minuto de ejercicio; d) retirada abrupta de la actividad parasimpática²⁵.

El aumento atenuado de la FC en el grupo IC durante el ejercicio, cuando es comparado al grupo C, puede estar relacionado al estímulo cronotrópico menos importante de la hipercapnia, asociado con la mayor significancia de la retirada del estímulo vagal parasimpático, junto con el uso

de betabloqueantes^{24,25}. Entre tanto, cuando analizamos la razón FC/distancia caminada, fue mayor en el test de hipercapnia que en el test de aire ambiente en el grupo IC, diferentemente del grupo C, donde la razón fue mayor en el test de aire ambiente. Esos resultados sugieren, para el mismo esfuerzo, una mayor respuesta cronotrópica del ejercicio a la quimioestimulación en el grupo IC, a pesar de los factores atenuantes descritos encima.

Catecolaminas, BNP, aldosterona, óxido nítrico y interleucina-6

El aumento significativo en los niveles de catecolaminas durante el test de aire ambiente y hipercapnia, pero apenas una tendencia a la elevación en el test de hipoxia en el grupo IC, sugiere que los quimiorreceptores centrales y periféricos pueden modular la activación neurohormonal en el grupo IC, aunque con mayor activación simpática con estímulo central. Estudios con animales han sugerido un importante aumento de la catecolamina sérica en reposo, con quimiosensibilización usando hipoxia y hipercapnia²⁷. Entre tanto, en seres humanos en reposo, los resultados son conflictivos, con algunos autores describiendo aumento de la noradrenalina sérica, en cuanto otros describieron modificaciones discretas o no-existentes durante la hipoxia²⁸.

Nuestros datos están de acuerdo con las descripciones en individuos normales, donde hay elevación en los niveles de catecolamina sérica durante el ejercicio con hipoxia, mayor que el aumento observado con la misma carga de ejercicio en normoxia²⁹. La tendencia a la reducción en los niveles de BNP durante el ejercicio en hipoxia y hipercapnia es inesperada en comparación con el aumento en el ejercicio normóxico³⁰ y aumento en los niveles de ANP después de hipoxia en reposo en individuos sanos³¹. Por lo tanto, la estimulación de los quimiorreceptores periféricos y centrales durante ejercicio podría reducir los efectos fisiológicos consecuentes de la secreción de BNP.

Las razones para el aumento de la aldosterona durante el ejercicio hipóxico son desconocidas; entre tanto, ese hecho es compatible con otras enfermedades de base (septicemia, DPOC) o insuficiencia respiratoria hipoxémica³². La disminución en los niveles de NO durante la hipoxia y el aumento en los niveles de NO durante el test hipercápnico en el grupo IC diverge de nuestros resultados en individuos sanos, similar a la literatura, que demostró niveles de NO no afectados durante la hipoxia y O₂ a 20% durante ejercicio moderado³³. No encontramos estudios que analizaran niveles de NO e hipoxia en pacientes con IC que nos ayudasen a justificar los niveles reducidos, pero algunas consideraciones pueden ser hechas: a) la síntesis de NO sugiere estar reducida en las condiciones basales en el grupo IC³⁴; b) O₂ molecular es un sustrato esencial para la síntesis de NO y posiblemente limita la producción de NO en condiciones hipóxicas³³; c) NO es un potente vasodilatador sistémico y pulmonar y su producción reducida ha sido asociada al desarrollo de hipertensión pulmonar y potencialmente, al edema pulmonar de altitud³⁵. No encontramos estudios con hipercapnia y NO en ambos grupos, pero en un modelo animal la hipercapnia cursó con dilatación de microvasos pulmonares y aumento de niveles de NO, como en nuestros

resultados en el grupo IC. Esa elevación en los niveles de NO podría estar relacionada a: a) efecto hiperóxico con mayor oferta de O₂ molecular³⁴, b) efecto hipercápnico primario con niveles séricos más altos de CO₂³⁵.

Como descrito anteriormente, observamos en individuos sanos en reposo un aumento en los niveles de IL-6 con estímulo hipóxico agudo^{36,37}. Como fue visto en nuestros resultados, el grupo IC presentó mayores niveles basales de IL-6³⁸, pero no observamos una respuesta hipóxica en reposo. No encontramos en la literatura otros estudios que analizaran IC y respuesta niveles de IL-6 a la hipoxia, pero ha sido descrito que el uso de betabloqueantes reprime la respuesta de la IL-6 aun en situaciones patológicas³⁹. Por lo tanto, nuestra hipótesis es que en nuestro estudio, la respuesta de la IL-6 en reposo del grupo IC podría haber sido inhibida por la acción del betabloqueante, aun en la presencia del estímulo hipóxico. La significancia fisiológica de la respuesta de la IL-6 a la hipoxia permanece desconocida, ya que la IL-6 no actúa como mediadora de inflamación o respuesta proteica de fase aguda, pues la IL-1, TNF α y CRP permanecen inalterados. Otras dos posibles acciones han sido sugeridas como un efecto angiogénico más un efecto modulador en la producción de eritropoyetina³⁷.

Durante el ejercicio submáximo, ambos grupos presentaban niveles elevados de IL-6, con significancia estadística apenas en el grupo IC. El ejercicio ha sido descrito como un estresor con el aumento de la IL-6, el cual estaba relacionado a la intensidad del esfuerzo y potencialmente justificado por los niveles de lactato, tensión de corte endotelial y lesión muscular, y menos con la producción de catecolaminas^{37,38}. En nuestro estudio, presumimos que, a pesar de la IL-6 ser reprimida por la acción del betabloqueante en el grupo IC, cuando el estrés del ejercicio fue adicionado a la hipoxia, ese bloqueo fue insuficiente, resultando en un gran aumento en los niveles de IL-6³⁷.

Limitaciones del estudio

El relativamente pequeño tamaño de la muestra podría ser una limitación; entre tanto, una muestra basada en los resultados relevantes que fueron obtenidos en este estudio original con quimiosensibilización durante ejercicio es aceptable. Los tests de función pulmonar no fueron realizados antes de la inclusión de los pacientes, pero ningún paciente presentaba evidencia de enfermedad pulmonar o hábito de fumar en el histórico médico, examen clínico, radiografía de tórax y razón Ventilación/VCO₂ obtenidos durante los tests ergoespirométricos. Los pacientes no tuvieron un período de reposo de 3 minutos en hipoxia o hipercapnia antes del ejercicio; entre tanto, había preocupación acerca de la potencial influencia de esa previa exposición en la evaluación de la sensibilidad al quimiorreceptor en el ejercicio y capacidad de ejercicio.

Los efectos de la hipoxia podrían en parte ser mediados por la respuesta hipertensiva pulmonar; entre tanto, ninguna investigación experimental ya probó tal hecho en IC y la hipoxia era moderada. La inhalación hipóxica y de CO₂ podrían, en teoría, estimular otros receptores; entre tanto, es aceptado que los principales mecanismos ocurrirían a través de la acción en los quimiorreceptores centrales

y periféricos. Las presiones inspiratorias de CO₂ y O₂ no fueron determinadas de forma continua, pero el frecuente monitoreo del porcentaje de CO₂ y O₂ inspirados compensa esa falta de información.

Un estímulo atenuado del quimiorreflejo periférico por el CO₂ es posible, basado en la rápida respuesta ventilatoria al CO₂ a despecho del bloqueo de la quimiosensibilidad periférica por la hiperoxia. Entretanto, ese diseño es aceptado en la mayoría de los protocolos para estímulo de los quimiorreceptores centrales.

El grupo control pertenecía a una franja etárea diferente en comparación al grupo IC; entre tanto, los dos grupos eran relativamente jóvenes y no hay informaciones sobre la influencia de la edad en el quimiorreflejo.

Implicaciones clínicas

El conocimiento del aumento de la quimiosensibilidad durante el ejercicio puede tener un papel potencial en el desarrollo de investigaciones sobre intervenciones para reducir esa anomalía. Además de eso, nuevas estrategias de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos volcados a la modulación del quimiorreflejo podrían, en teoría, beneficiar a más pacientes.

Conclusión

El presente estudio demostró el aumento de los quimiorreceptores periféricos y centrales durante el ejercicio

en un grupo de pacientes con IC. La respuesta anormal a la estimulación de los quimiorreceptores en el grupo con IC durante el ejercicio, caracterizada por la exacerbación de aumento de las frecuencias respiratoria y cardíaca, aumento en los niveles de IL-6 y aldosterona, reducción en los niveles de NO y BNP, sugiere que el quimiorreflejo periférico puede modular el estándar de las respuestas ventilatoria, cardíaca, neurohormonal y vasodilatadora en el grupo con IC durante el ejercicio. La respuesta anormal a la estimulación de los quimiorreceptores centrales en el grupo con IC durante el ejercicio que incluye mayor ventilación/distancia caminada, mayor frecuencia cardíaca/distancia caminada, niveles más elevados de catecolaminas y NO sin aumento en los niveles de BNP sugiere que el quimiorreflejo central también podría modular el estándar de las respuestas ventilatoria, cardíaca, neurohormonal y vasodilatadora del grupo con IC durante el ejercicio.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiamiento

El presente estudio fue financiado por la FAPESP.

Vinculación Académica

Este artículo es parte de tesis de Doctorado de Lídia Zytynski Moura por el Instituto del Corazón del HCFMUSP.

Referencias

1. Ciarka A, Cuylits N, Vachieri JL, Lamotte M, Degaute JP, Naeije R, et al. Increased peripheral chemoreceptors sensitivity and exercise ventilation in heart transplant recipients. *Circulation*. 2006; 113 (2): 252-7.
2. Ainslie PN, Duffin J. - Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2009; 296 (5): R1473-95.
3. Somers V, Mark A, Zavala D, Abboud F. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol*. 1989; 67 (5): 2095-101.
4. Agostoni P, Apostolo A, Albert RK. Mechanisms of periodic breathing during exercise in patients with chronic heart failure. *Chest*. 2008; 133 (1): 197-203.
5. Kara T, Narkiewicz K, Somers VK. Chemoreflexes--physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand*. 2003; 177 (3): 377-84.
6. Arena R, Myers J, Abella J, Pinkstaff S, Brubaker P, Moore B, et al. The partial pressure of resting end-tidal carbon dioxide predicts major cardiac events in patients with systolic heart failure. *Am Heart J*. 2008; 156 (5): 982-8.
7. Bocchi EA, Guimarães G, Mocelin A, Bacal F, Bellotti G, Ramires JF. Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart. *Circulation*. 2002; 106 (9): 1097-103.
8. Rubim VS, Drumond Neto C, Romeo JL, Montera MW. Prognostic value of the six-minute walk test in heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 86 (2): 120-5.
9. Guimarães GV, Bellotti G, Bacal F, Michelin A, Bocchi E. Pode o teste ergoespirométrico de caminhada de seis minutos ser representativo das atividades habituais de pacientes com insuficiência cardíaca? *Arq Bras Cardiol*. 2002; 78 (6): 557-60.
10. Hansson C, Agrup C, Rorsman H, Rosengren AM, Rosengren E, Edholm LE. Analysis of cysteinyl-dopa, dopa, dopamine, noradrenaline and adrenaline in serum and urine using high-performance liquid chromatography and electrochemical detection. *J Chromatogr*. 1979; 162 (1): 7-22.
11. Vogeser M, Jacob K. B-type natriuretic peptide (BNP)--validation of an immediate response assay. *Clin Lab*. 2001; 47 (1-2): 29-33.
12. Walsh PR, Wang MC, Gitterman ML. A simplified radioimmunoassay for plasma aldosterone. *Ann Clin Lab Sci*. 1981; 11 (2): 138-45.
13. Timmons BW, Hamadeh MJ, Tamopolsky MA. Two methods for determining plasma IL-6 in humans at rest and following exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2009; 105 (1): 13-8.
14. Easton PA, Slykerman LJ, Anthonisen NR. Ventilatory response to sustained hypoxia in normal adults. *J Appl Physiol*. 1986; 61: 906-11.
15. Olson LJ, Arruda-Olson AM, Somers VK, Scott CG, Johnson BD. Exercise oscillatory ventilation: instability of breathing control associated with advanced heart failure. *Chest*. 2008; 133 (2): 474-81.
16. Wensel R, Georgiadou P, Franas DP, Bayne S, Scott AC, Genth-Zotz S, et al. Differential contribution of dead space ventilation and low arterial pCO₂ to exercise hyperpnea in patients with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2004; 93 (3): 318-23.
17. Bocchi EA, Auler Jr JO, Guimarães GV, Carmona MJ, Wajngarten M, Bellotti G, et al. Nitric oxide inhalation reduces pulmonary tidal volume during exercise in severe chronic heart failure. *Am Heart J*. 1997; 134 (4): 737-44.
18. Fukuoka Y, Endo M, Oishi Y, Ikegami H. Chemoreflex drive and the dynamics of ventilation and gas exchange during exercise at hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168 (9): 1115-22.

19. Peltonen JE, Tikkanen HO, Rusko HK. Cardiorespiratory responses to exercise in acute hypoxia, hyperoxia and normoxia. *Eur J Appl Physiol.* 2001; 85 (1-2): 82-8.
20. Tanabe Y, Hosaka Y, Ito M, Ito E, Suzuki K. Significance of end-tidal PCO2 response to exercise and its relation to functional capacity in patients with chronic heart failure. *Chest.* 2001; 119 (3): 811-7.
21. Hopkins SR, Bogaard HJ, Niizeki K, Yamaya Y, Ziegler MG, Wagner PD. Beta-adrenergic or parasympathetic inhibition, heart rate and cardiac output during normoxic and acute hypoxic exercise in humans. *J Physiol.* 2003; 550 (Pt 2): 605-16.
22. Van de Borne P, Montano N, Narkiewicz K, Degaute J, Malliani A, Somers V. Importance of ventilation in modulation interaction between sympathetic drive and cardiovascular variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; 280 (2): H722-729.
23. Duffin J. Measuring the ventilatory response to hypoxia. *J Physiol.* 2007; 584 (Pt 1): 285-93.
24. Narkiewicz K, Pesek C, Van de Borne P, Kato M, Somers V. Enhanced sympathetic and ventilatory responses to central chemoreflex activation in heart failure. *Circulation.* 1999; 100 (3): 262-7.
25. Ogoh S, Ainslie PN, Miyamoto T. Onset responses of ventilation and cerebral blood flow to hypercapnia in humans: rest and exercise. *J Appl Physiol.* 2009; 106 (3): 880-6.
26. Janicki JS, Sheriff DD, Robothan JL, Wise RA. Cardiac output during exercise: contribution of the cardiac, circulatory, and respiratory systems. In: Rowell L, Sheperd JT. (eds). *Handbook of physiology. Exercise: regulation and integration of multiple systems.* Bethesda: Oxford University Press; 1996.
27. Kumar GK, Rai V, Sharma SD, Ramakrishnan DP, Peng YJ, Souvannakitti D, et al. Chronic intermittent hypoxia induces hypoxia-evoked catecholamine efflux in adult rat adrenal medulla via oxidative stress. *J Physiol.* 2006; 575 (Pt 1): 229-39.
28. Gamboa A, Gamboa JL, Holmes C, Sharabi Y, Leon-Velarde F, Fischman GJ, et al. Plasma catecholamines and blood volume in native Andeans during hypoxia and normoxia. *Clin Auton Res.* 2006; 16 (1): 40-5.
29. Leuenberger U. Norepinephrine clearance is increased during acute hypoxia in humans. *Am J Physiol.* 1991; 261 (5 Pt 2): H1659-H1664.
30. Larsen AI, Hall C, Aukrust P, Aarsland T, Faris P, Dickstein K. Prognostic usefulness of an increase of N-terminal proatrial natriuretic peptide during exercise in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2003; 92 (1): 91-4.
31. Cargill RI, McFarlane LC, Coutie WJ, Lipworth BJ. Acute neurohormonal responses to hypoxemia in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1996; 72 (3): 256-60.
32. Pedersen BK, Steensberg A. Exercise and hypoxia: effects on leukocytes and interleukin-6-shared mechanisms? *Med Sci Sports Exerc.* 2002; 34 (12): 2004-13.
33. McAllister RM, Newcomer SC, Pope ER, Turk JR, Laughlin MH. Effects of chronic nitric oxide synthase inhibition on responses to acute exercise in swine. *J Appl Physiol.* 2008; 104 (1): 186-97.
34. Ennezat PV, Van Belle E, Asseman P, Cohen-Solal A, Evans T, Lejemtel TH. Steady endothelial nitric oxide synthase expression in heart failure. *Acta Cardiol.* 2007; 62 (3): 265-8.
35. Ide K, Worthley M, Anderson T, Poulin MJ. Effects of the nitric oxide synthase inhibitor L-NMMA on cerebrovascular and cardiovascular responses to hypoxia and hypercapnia in humans. *J Physiol.* 2007; 584 (Pt 1): 321-32.
36. Lundby C, Steensberg A. Interleukin-6 response to exercise during acute and chronic hypoxia. *Eur J Appl Physiol.* 2004; 91 (1): 88-93.
37. Minetto MA, Rainoldi A, Gazzoni M, Ganzit GP, Saba L, Paccotti P. Interleukin-6 response to isokinetic exercise in elite athletes: relationships to adrenocortical function and to mechanical and myoelectric fatigue. *Eur J Appl Physiol.* 2006; 98 (4): 373-82.
38. Plenz G, Song ZF, Tjan TD, Koenig C, Baba HA, Erren M, et al. Activation of the cardiac interleukin-6 system in advanced heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001; 3 (4): 415-21.
39. Maayer B, Holmer S, Hengstenberg C, Lieb W, Pfeifer M, Schunkert H. Functional improvement in HF patients treated with beta-blockers is associated with a decline of cytokine levels. *Int J Cardiol.* 2005; 18 (2): 182-6.