

Comportamiento del Ergorreflejo en la Insuficiencia Cardíaca

Juliana Fernanda Canhadas Belli, Fernando Bacal, Edimar Alcides Bocchi, Guilherme Veiga Guimarães

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - InCor HC FMUSP, São Paulo, SP - Brasil

Resumen

Gran número de evidencias viene sugerido la existencia de una red de reflejos que se hacen hiperactivos secundariamente a alteraciones musculoesqueléticas que se producen en el síndrome de la insuficiencia cardíaca (IC). Aliada a los reflejos cardiovasculares simpatoinhibitorios, suprimidos en el síndrome, la insuficiencia cardíaca puede contribuir a la intolerancia al ejercicio físico. La hiperactivación de los señales originados de los receptores ubicados en los músculos esqueléticos (mecanorreceptores - metaborreceptores) es una hipótesis propuesta recientemente para explicar el origen de los síntomas de fatiga y disnea y de los efectos benéficos del entrenamiento físico en el síndrome de IC. En la IC, otras alteraciones en los sistemas de control reflejo, que no son mutuamente exclusivos, contribuyen a la disnea. Estimulación inapropiada de los barorreceptores arteriales, con consecuente falta de inhibición de la descarga del metaborreflejo muscular y quimiorreflejo carotídeo, y el aumento de la vasoconstricción renal con liberación de angiotensina II se pueden también tener en cuenta. A pesar de las alteraciones funcionales de los reflejos haber sido utilizadas de manera independiente para ilustrar la excitación simpática observada en la IC, la interacción entre estos reflejos en condiciones normales y patológicas, especialmente su contribución para el estado simpatoexcitatorio encontrado en la IC, no viene siendo ampliamente estudiada. De este modo, resta todavía un cuestionamiento sobre la posible relación entre los receptores musculares (mecano y metaborreceptores) en la génesis de la exacerbación del ergorreflejo observado en la IC. Por tanto, esta revisión tiene por objetivo integrar los conocimientos respecto al mecano y metaborreflejo (ergorreflejo) en el síndrome de la insuficiencia cardíaca, así como aclarar la influencia de la terapéutica medicamentosa de la IC en el ergorreflejo.

Introducción

La existencia de una red de reflejos que se hacen hiperactivos adyacentes a alteraciones musculoesqueléticas

Palabras clave

Hiperventilación, insuficiencia cardíaca, fatiga muscular, ejercicio.

que se producen en el síndrome de la insuficiencia cardíaca (IC) se viene sugiriendo por un gran número de evidencias¹. Estos reflejos hiperactivos, aliados a los reflejos cardiovasculares simpatoinhibitorios, suprimidos en el síndrome, pueden contribuir a la intolerancia al ejercicio físico^{2,3}.

Durante la actividad física, pacientes con IC presentan mayor ventilación para determinada carga de trabajo cuando comparados a individuos normales⁴. Este hecho genera baja eficiencia ventilatoria y se relaciona con la alta ventilación relativa a la producción de dióxido de carbono (CO₂), que es fuerte predictor de malo pronóstico, además de ser un factor limitante al ejercicio⁵⁻⁷. La hiperventilación se puede producir por diversas causas, entre las que la hiperactividad de los reflejos advenidos de quimiorreceptores, una de las diversas anomalías en el control reflejo cardiovascular relacionado al tono simpático aumentado en la IC^{4,8}. La hiperactivación de las señales originados de los receptores ubicados en los músculos esqueléticos (mecanorreceptores - metaborreceptores) sostiene una hipótesis propuesta recientemente para explicar el origen de los síntomas de fatiga y disnea y los efectos benéficos del entrenamiento físico en el síndrome de IC⁸.

Los reflejos cardiovasculares traducen la actividad simpática aumentada en los individuos con IC. A pesar de las alteraciones de estos reflejos haber sido constantemente utilizadas para ilustrar la excitación simpática observada en la IC, la interacción entre estos reflejos en condiciones normales y patológicas, especialmente su contribución para el estado simpatoexcitatorio encontrado en la IC, no se viene estudiando ampliamente⁹. Por tanto, esta revisión tiene por objeto integrar los conocimientos respecto al mecano y metaborreflejo (ergorreflejo) en el síndrome de la insuficiencia cardíaca y busca aclarar la influencia de la terapéutica medicamentosa de la insuficiencia cardíaca en el ergorreflejo.

Reflejos cardiovasculares

Control cardiovascular y ventilatorio durante el ejercicio: conceptos generales

El sistema nervioso autónomo permite al organismo ajustar su circulación y ventilación para mantener el aporte de oxígeno para los tejidos. Con esto, el equilibrio autonómico se mantiene por la compleja interacción entre el barorreflejo arterial, quimiorreflejo central y periférico, ergorreflejo y reflejo de estiramiento pulmonar¹⁰. Durante el ejercicio, la hemodinámica central y las respuestas ventilatorias están bajo el control del sistema nervioso autónomo, que depende de la interacción entre los receptores de la corteza motor cerebral y aferencias periféricas (barorreceptores, mecano- y metaborreceptores)¹¹. Este sistema regula el gasto cardíaco,

Correspondencia: Juliana Fernanda Canhadas Belli •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 / Bloco I, 1º Andar - Laboratório de Insuficiência Cardíaca e Transplante - 05403-900, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: jfcbelli@uol.com.br

Artículo recibido el 19/12/09; revisado recibido el 02/05/10; aceptado el 13/07/10.

Artículo de Revisión

la conductancia vascular y la ventilación en la tentativa de ofertar el flujo sanguíneo oxigenado adecuado para eliminar subproductos metabólicos musculares.

Al principio del ejercicio, la corteza motor establece un nivel basal de la actividad simpática eferente y parasimpática, que es, por su parte, modulada por las señales originadas de los barorreceptores arteriales y de los receptores articulares, tendinosos y musculares. Los barorreceptores trabajan con el control de la vasodilatación muscular y de la frecuencia cardíaca por medio de activación simpática, para mantener la presión arterial y contrabalancear cualquier desequilibrio entre resistencia vascular y gasto cardíaco. En contrapartida, los receptores musculares activan aferencias nerviosas que, por su parte inducen ajustes cardiovasculares simpáticos mediados en respuesta a las condiciones mecánicas y metabólicas del músculo en trabajo^{8,11}. Hay evidencias de que el desequilibrio autonómico contribuya a la patogénesis y progresión de la insuficiencia cardíaca. Inicialmente, el desequilibrio conlleva el aumento de la presión arterial, de la ventilación, de la resistencia vascular renal y de la resistencia vascular periférica. Consecuentemente, se llega al incremento de la frecuencia cardíaca, y este desequilibrio puede ser el responsable de la progresión de la enfermedad¹¹. Una síntesis de las alteraciones autonómicas encontradas en la IC, así como sus interacciones, se pueden observar en la Figura 1.

Dos clases de mecanismos neurales se postularon como el origen del incremento de la tasa de ventilación, frecuencia cardíaca, descarga nerviosa simpática y contractilidad cardíaca durante el ejercicio. La primera es el sistema de comando central que implica la activación directa de los sistemas de locomoción,

autonómico y circuitos ventilatorios por medio de los procesos nerviosos se produjeron en el inicio del ejercicio^{12,13}. La segunda clase de mecanismos es la red de reflejos que puede activar circuitos autonómicos y ventilatorios medulares por medio de señales advenidos de la periferia, como los aferentes musculares de los tipos III y IV, que son activados durante el ejercicio¹⁴. Evidencias muestran funciones para ambos los mecanismos neurales en las respuestas cardiovasculares y respiratorias al ejercicio¹⁵. Estas aferencias musculares tipos III y IV se definen como ergorreceptores ya que son estimuladas por el trabajo muscular. Se clasificaron como mecanorreceptores, que son sensibles al movimiento; y metaborreceptores, que captan estímulos químicos relacionados con trabajo muscular. La activación de estas aferencias puede afectar la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el gasto cardíaco, el volumen sistólico, la ventilación y la actividad nerviosa simpática captadas por medio de la microneurografía^{1,16}.

Control mecanorreflejo y metaborreflejo

El control neural circulatorio y respiratorio de los eventos mecánicos y metabólicos que se producen en los músculos implicados en el ejercicio físico se conocen como reflejo presor del ejercicio. Durante la actividad física, la estimulación mecánica muscular asociada a la contracción puede estimular terminaciones nerviosas eferentes y determinar un reflejo cardiovascular, el mecanorreflejo. Los mecanorreceptores estimulan principalmente fibras aferentes mielinizadas tipo III que responden, de un modo general, a estímulos mecánicos. Las fibras aferentes del tipo III disparan en el inicio de la contracción (tienen activación precoz con relación a los

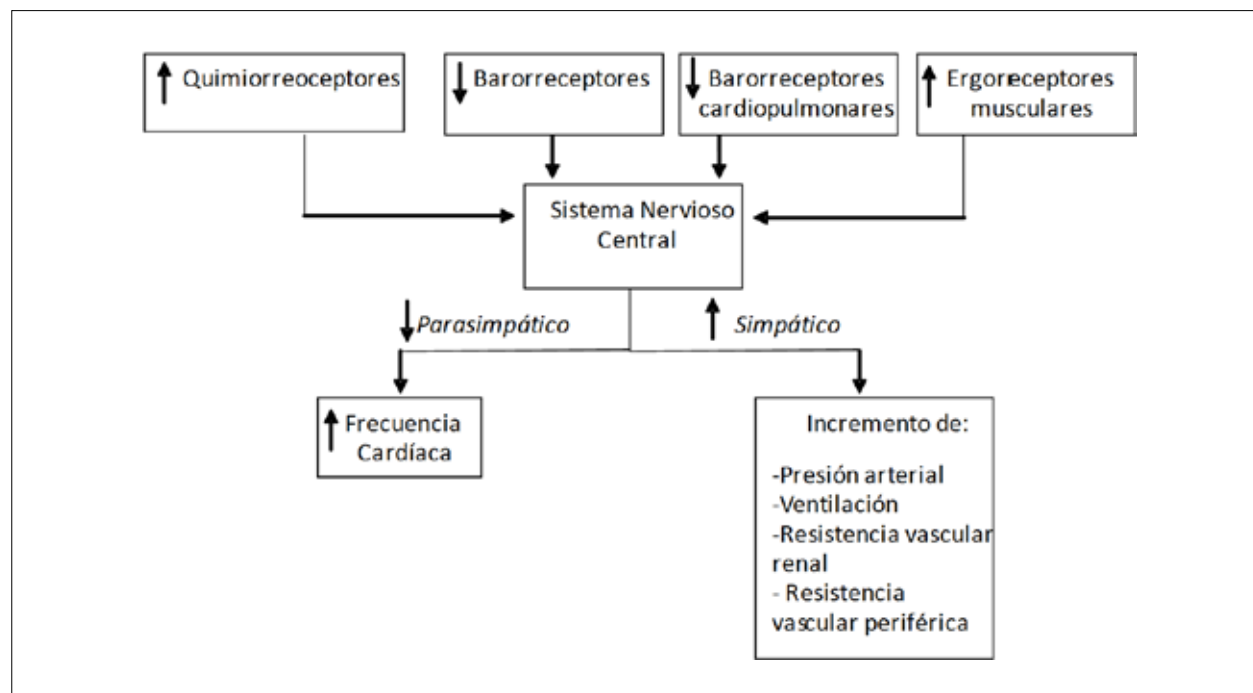


Fig. 1 - Mecanismos de control autonómico en la insuficiencia cardíaca. La sensibilidad de los barorreceptores arteriales y de los receptores cardiopulmonares está disminuida, mientras que la sensibilidad de los quimiorreceptores está aumentada, así como se observa el aumento de la actividad de ergorreceptores musculares (que desencadena el ergorreflejo). La respuesta a este balance alterado incluye aumento generalizado en la actividad simpática que resulta en aumento de la presión arterial, ventilación, resistencia vascular renal y resistencia vascular periférica, mientras que hay disminución en la actividad parasimpática, que provoca aumento de la frecuencia cardíaca.

metaborreceptores), y su tasa de disparo tiende a adaptarse caso la tensión muscular se mantenga constante.

Con la progresión de los esfuerzos, metabolitos, ácido láctico, adenosina, fosfato, cininas y cationes se producen en el músculo esquelético. Además de la producción, el aporte sanguíneo para el músculo esquelético puede no ser suficiente, lo que puede perjudicar la cinética de remoción de los subproductos del metabolismo - ácido láctico, iones hidrógeno, adenosina, potasio, iones fosfato, ácido araquidónico, entre otros. Estas sustancias se acumulan al aumento del estrés, y, cuando y oferta de oxígeno no puede alcanzar a las demandas metabólicas del músculo en contracción, los metaborreceptores musculares son activados. Esto, por su parte, conlleva a la regulación refleja del sistema cardiovascular, comúnmente llamado de metaborreflexo. Fibras aferentes no mielinizadas del tipo IV son sensibles a metabolitos, especialmente a la acidosis, y a la prostaglandinas y bradicininas¹⁷. Una vez activadas, estimulan directamente el *drive* simpático, que conlleva al aumento de la ventilación pulmonar y de la vasoconstricción en los músculos que no están en ejercicio. La combinación de este efecto conlleva más sangre oxigenado a los músculos esqueléticos en actividad. La estimulación de las fibras aferentes tipo III y IV parece ser esencial para la respuesta hemodinámica normal al ejercicio en individuos sanos. La mayoría de las fibras aferentes de los grupos III y IV entra en la medula espinal vía corno dorsal, impulsos de estas fibras probablemente presentan diversos niveles de integración, y el reflejo parece no necesitar del tronco cerebral - a pesar de haber un nivel de integración supraespinal.

Durante el ejercicio, hay contracción muscular seguida de acumulación de metabolitos, por esto, mecano y metaborreflejo se superponen. La medula espinal es, probablemente, el área controladora de la respuesta cardiovascular durante la activación del mecano y metaborreflejo^{16,18}. De esta forma, aun en términos de diferenciación anatómica y en cuanto a los desencadenantes fisiológico, hay un grado de superposición entre mecano y metaborreceptores, y observaciones más recientes desafían la descripción clásica de estos receptores como estructuras distintas^{19,20}. De esta forma, utilizamos los términos "ergorreceptores", que contempla ambos tipos de aferencias, y "ergorreflejo", que es el reflejo desencadenado por ambos tipos de receptores^{16,21-23}.

La hipótesis muscular

La insuficiencia cardíaca ocasiona limitaciones a las actividades habituales en lo que toca a los cambios producidos en el sistema de transporte del oxígeno desde el centro (corazón, pulmón y control neural) hasta la periferia (circulación, *status* neurohormonal, reflejos, sistema nervioso autónomo y metabolismo muscular). Una cuestión clave tiene sido la indagación sobre este desbalance, si es mecánicamente importante o si es meramente el resultado de la suma de factores asociados a la mala función cardíaca y consecuente inactividad física. En los últimos veinte años, se ha desarrollado la hipótesis muscular, que atribuye a las anomalías en el músculo periférico el origen de los síntomas y anomalías en los reflejos vistos en la insuficiencia cardíaca. El músculo esquelético, al hacerse

anormal en la insuficiencia cardíaca, señalaría estándares alterados del control cardiorrespiratorio resultando, por tanto, en síntomas como la disnea, fatiga y la hiperpnea, comúnmente referidos por los portadores de IC²³.

Esta hipótesis propone otro ciclo de deterioro similar a los de activación neuroendocrina. La reducción en la función ventricular resulta en efectos metabólicos que deterioran, en última instancia, el músculo esquelético y generan anomalías en el metabolismo y función muscular. En respuesta a la acumulación precoz de metabolitos en el músculo en ejercicio, se produce activación exacerbada del ergorreflejo, y el individuo nota esto tanto como fatiga muscular, como disnea. Además de esto, hay, como reflejo, aumento del tono simpático, taquicardia, vasoconstricción de camas vasculares a distancia de los músculos que no están en ejercicio, y la respuesta ventilatoria excesiva al ejercicio (Figura 2)¹. Estos cambios, inicialmente, son benéficos para mantener la presión arterial adecuada y la perfusión en áreas más ennoblecidas. Sin embargo, a largo plazo, esta situación se hace dañina y causa vasoconstricción permanente, respuesta vascular y endotelial, inflamación y necrosis, que altera la función de otros órganos, incluyendo riñones, pulmones y músculo cardíaco¹⁸.

Las anomalías de los músculos esqueléticos encontradas en los portadores de IC, descritas anteriormente, son, principalmente, el predominio del metabolismo oxidativo bajo el glucolítico y cambios ultraestructurales en la composición muscular (tipo de fibra, número de mitocondrias y función endotelial). De esta forma, se produce acidosis precoz, depleción de los compuestos de alta energía desarrollados durante el ejercicio, que, por su parte, desencadenarían otros mecanismos compensatorios. En individuos normales, estos mecanismos compensatorio actuarían para mantener el desempeño muscular esquelético y provocarían estimulación de variados aferentes, como los ergorreceptores musculares, que se comunican con el tronco cerebral sobre el nivel de trabajo muscular - lo que desencadena el ergorreflejo^{16,21-23}.

Factores desencadenantes del ergorreflejo

El ergorreflejo se viene estudiando desde la década de 90, cuando la hipótesis muscular propuso que la intolerancia al ejercicio estaría relacionada a las alteraciones de los músculos periféricos²⁴. Desde entonces, el instrumento para evaluarlo ha sido la oclusión circulatoria regional (OCR) tras contracción muscular^{25,26}.

De manera general, la técnica incluye dos sesiones de ejercicio desarrolladas de forma randomizada: (1) El ejercicio de control, con la utilización de movimientos repetitivos de miembros superiores o inferiores (ergómetro de brazo o pierna, *handgrip*), en intensidad submáxima. (2) Un manguito de presión es posicionado en uno de los miembros en ejercicio. El mismo protocolo de ejercicios de control se debe realizar, sin embargo, aproximadamente diez segundos antes del final del esfuerzo, el manguito de presión del miembro en ejercicio se empieza a insuflar. Así que, se hace una oclusión circulatoria regional por tres minutos, por medio de una presión de 30 mmHg arriba de la presión sistólica obtenida en la última mensuración de la presión arterial. Tras el manguito insuflado, se requiere que el sujeto relaje. El ejercicio se termina, y la contribución de

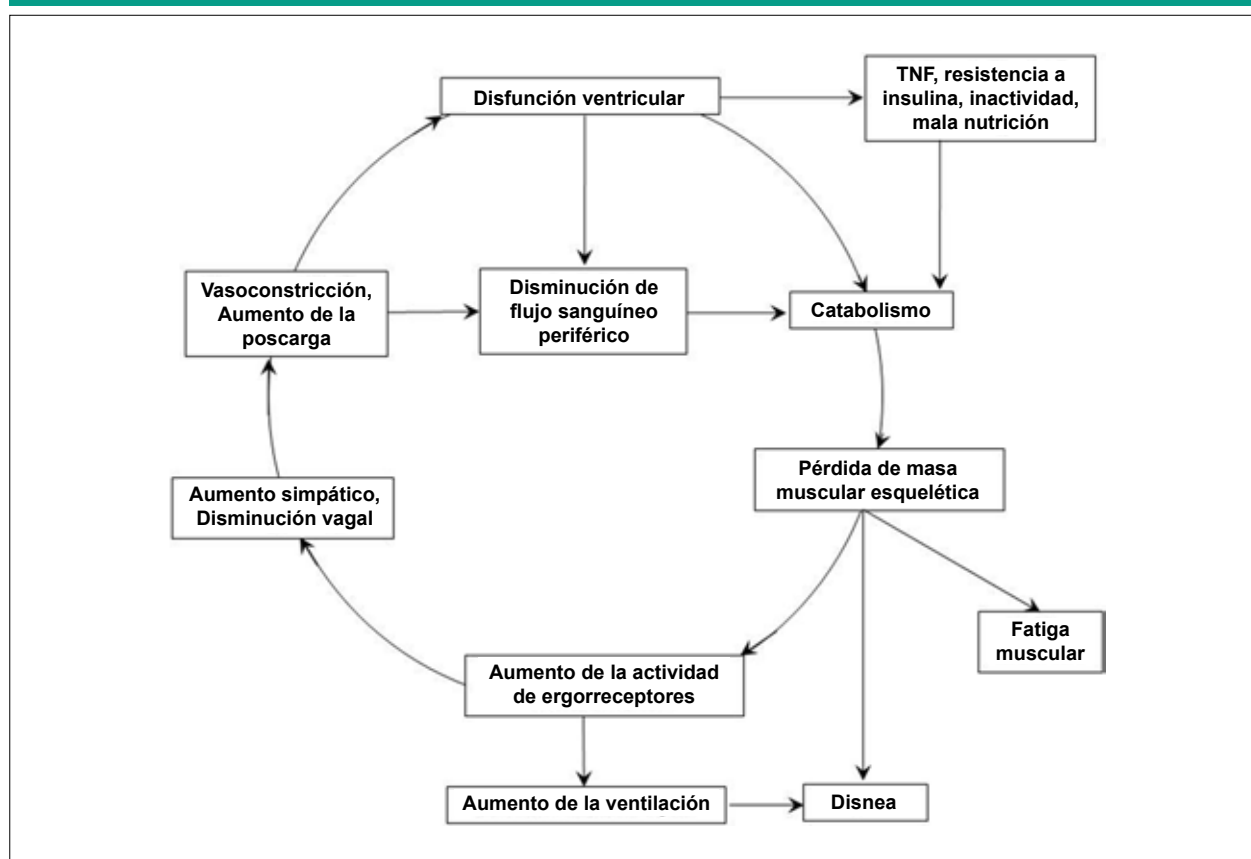


Fig. 2 - En la hipótesis muscular, la reducción inicial de la función ventricular y consecuente inactividad activan el estado catabólico y reducen los factores anabólicos, lo que conlleva a la pérdida de masa muscular y a la disfunción musculoesquelética. Esto, por su parte, sensibiliza los ergorreceptores musculares, que llevan a la intolerancia al ejercicio y a la excitación simpática. En consecuencia, los efectos combinados del estado catabólico y de la inactividad empeoran aún más la estructura y función del músculo esquelético y pueden, eventualmente, llevar a la progresión de la enfermedad (Adaptado de Piepoli, M. et al., *Circulation* 1996;93:940-9521).

los ergorreceptores se evalúa por el aprisionamiento de los metabolitos producidos durante el ejercicio.

Durante la evaluación de la actividad del ergorreflejo, los sujetos deben respirar por medio de una pieza bucal, con clip nasal, y los gases espirados y la ventilación deben recolectarse, así como los valores de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca se deben evaluar. Este protocolo tiene por objeto fijar el estado metabólico del músculo y prolongar la activación de los ergorreceptores^{1,23,27}.

Dos abordajes pueden utilizarse para estudiar el ergorreflejo: durante el esfuerzo, por la reducción del flujo sanguíneo al músculo, o al final del esfuerzo, por la reducción del flujo sanguíneo y por la causa de la isquemia pos-ejercicio, lo que aprisiona los metabolitos producidos previamente durante la contracción muscular. El último abordaje ocasiona isquemia pos-ejercicio, aísla el comando central y el mecanorreflejo del metaborreflejo. La evaluación del ergorreflejo contempla tanto mecano como metaborreceptor muscular, y, como explicado anteriormente, sus funciones se superponen en el ejercicio. Sin embargo, en el inicio del ejercicio, algunos autores consideran la evaluación solamente de los mecanorreceptores, para probar el mecanorreflejo. A técnica consiste en tres minutos de ejercicio pasivo seguido de tres minutos de ejercicio activo, separados por un período de

reposo de tres minutos. En general, el movimiento se describe en ergómetro de miembros inferiores tanto en el movimiento pasivo en cuanto en el activo.

Para cuantificar la respuesta ventilatoria atribuida al trabajo muscular, se mide la razón entre el aumento de la ventilación (VI) por la unidad de aumento de VO_2 (dVI/dVO_2) tanto en los movimientos pasivos cuanto en los activos. La contribución del mecanorreflejo al ejercicio se cuantifica como la diferencia en la elevación de la razón dVI/dVO_2 entre el ejercicio pasivo y el activo^{28,29}. Sin embargo, la literatura acerca de la evaluación de mecanorreceptores de manera aislada, como se describe, es escasa. Además de esto, Scott et al^{28,29} no encontraron respuesta significativa de los mecanorreceptores traducida por el aumento en la ventilación ya sea en pacientes con IC o en controles normales²⁸. Esto se puede atribuir al hecho de la activación aislada ser poco usual, una vez que la mayoría de las actividades cotidianas es de naturaleza submáxima habiendo acumulación de metabolitos en el músculo esquelético, activando, así, no sólo mecanorreceptores, como también metaborreceptores. De esta forma, la evaluación del ergorreflejo, que contempla tanto los mecano- como los metaborreceptores, es más frecuente en la literatura y más reproducible^{1,18,20,23}.

La mayoría de los autores tiene como prioridad el uso de ejercicios submáximos para la prueba de ergorreflejo (entre

50 y 70% del VO_2 pico). En estudio realizado por nuestro grupo, con pacientes portadores de IC betabloqueados, se demostró que, en la OCR en uno de los miembros inferiores tras la prueba de marcha de seis minutos en cinta mecánica, representando actividades cotidianas, no se produjo activación de los mecanismos de ergorreflejo. Este dato puede sugerir que estos mecanismos estarían activados solamente a los esfuerzos más intensos o máximos^{29,30}. Todavía no obra en la literatura la evaluación del ergorreflejo durante o tras la actividad de caminata, no obstante, esta sería la actividad física más comúnmente realizada por los pacientes con insuficiencia cardíaca. Esta actividad se puede reproducir por la prueba de marcha de los seis minutos, ya que hay correspondencia con la demanda metabólica de las actividades diarias^{31,32}.

Con relación al miembro que se probará, si la oclusión circulatoria regional se hará en el miembro superior o inferior, hay estudios que utilizan tanto uno como el otro. Sin embargo, estudios previos utilizaron protocolos de ejercicios localizados de brazo y observaron una variación de la ventilación tras OCR^{1,22,33,34}. Sin embargo, esta técnica implica un grupo pequeño de músculos, y, tal vez, el metabolismo anaerobio sea predominante en este tipo de ejercicio, de modo a sobreestimar los resultados. Otros estudios utilizaron protocolos con dorsiflexión de tobillo y en cicloergómetro, encontrando resultados similares³⁵. Todavía permanece controvertido en la literatura el método más adecuado para probar fidedignamente este reflejo. En estudio que comparó el ergorreflejo en diferentes grupos musculares en el mismo paciente con insuficiencia cardíaca, se observó que los resultados que se atribuyen a la mayor o menor actividad del ergorreflejo son dependientes del grupo muscular, tipo de fibra y metabolismo oxidativo o glucolítico implicados en el ejercicio³⁶.

Ergorreflejo en la insuficiencia

La fatiga muscular, aun ante ejercicios físicos moderados, es un problema común asociado a sujetos que sufren de insuficiencia cardíaca (IC). Durante el ejercicio en la IC, el gasto cardíaco se disminuye y el control de la presión arterial se produce de modo intenso por respuestas vasculares periféricas resultantes del aumento de la actividad nerviosa simpática y el aumento de la secreción de hormonas vasoactivas. Además de ello, el flujo sanguíneo para el músculo esquelético activo se reduce, lo que puede llevar a isquemia relativa³⁷. Algunos estudios muestran que parte del aumento del tono simpático que se produce durante ejercicio moderado en portadores de IC resulta de la activación del ergorreflejo^{38,39}.

Durante el ejercicio físico, la habilidad de dilatar la vasculatura periférica se relaciona al mayor nivel de gasto cardíaco, y, en este proceso, la presión arterial se mantiene. Sin embargo, si la capacidad del flujo sanguíneo periférico es mayor que el GC, como se sugirió recientemente⁴⁰, la influencia de otro control debe estar interpuesta entre el corazón y los vasos de los músculos esqueléticos para mantener la presión arterial, lo que puede garantizar que el flujo sanguíneo cerebral y cardíaco esté preservado. La relación entre el sistema nervioso simpático y la vasoconstricción ayuda en esta función reguladora (Figura 3). La principal consecuencia hemodinámica de la activación del ergorreflejo es el aumento de la presión arterial.

Esta respuesta se alcanza primariamente por el aumento de la resistencia vascular sistémica debido a la vasoconstricción periférica resultante del aumento de la actividad simpática, mientras que el efecto en la frecuencia cardíaca es variable.

La estimulación neuromuscular de metaborreceptores por medio de cambios físico-químicas locales provoca hiperpnea refleja. En animales, la perfusión aislada de miembro inferior con sangre en acidosis, hipercapnia o hipoxia, así como la perfusión con sangre venosa recolectado previamente de miembro inferior en ejercicio, producen aumento en la ventilación⁴¹. De modo similar a lo que se viene refiriendo para el metaborrelejo, el mecanorrelejo viene revelando tener la capacidad de producir reflejos cardiovasculares. La distorsión mecánica de campos receptores de terminaciones nerviosas en músculos contráctiles puede activar los mecanorreceptores que, tónicamente activados, parecen ser los principales responsables de la elevación refleja de la presión arterial inducida por lo ejercicio (mecanorrelejo)^{18,42}.

En estudio experimental, la activación del metaborrelejo muscular ocasionó aumento significativo en la frecuencia cardíaca sin alteraciones en el volumen sistólico, de modo a resultar en grande aumento del gasto cardíaco y presión arterial media. Tras reducción de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo inducida en estos animales, se produjeron aumentos muy menores en el gasto cardíaco con la activación del metaborrelejo muscular, y, a pesar de la frecuencia cardíaca sufrir un incremento, el volumen sistólico disminuyó. Además de esto, cuando la FC se mantiene constante, no se observó aumento del gasto cardíaco con la activación del metaborrelejo muscular, aunque la presión venosa central haya incrementado sustancialmente. Tras bloqueo beta-adrenérgico, el gasto cardíaco (GC) y el volumen sistólico disminuyeron con la activación del metaborrelejo muscular. De esta forma, los autores concluyeron que, en la IC, la habilidad del metaborrelejo muscular en aumentar la función ventricular por los aumentos en la contractilidad y en la presión de llenado está evidentemente disminuida⁴³.

Scott et al²⁹ observaron en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada y severa, durante ejercicio de perna en cicloergómetro, la activación del ergorreflejo mostrado por la respuesta ventilatoria aumentada al ejercicio. Esta observación se desarrolló en comparación a individuos normales y sugiere que la hiperactivación puede ser el origen de la disnea y de la fatiga en razón del ejercicio.

Piepoli et al²³ evaluaron 107 pacientes con IC y, comparados a los controles normales, observaron mayor actividad del ergorreflejo en la ventilación además de disminución de masa muscular. Sin embargo, el ergorreflejo fue particularmente hiperactivo en los pacientes caquéticos y sugirió una fuerte correlación entre depleción de masa muscular e hiperactivación del ergorreflejo²³.

Influencia de la terapéutica medicamentosa en el ergorreflejo

En la IC, otras alteraciones en los sistemas de control reflejo, que no son mutuamente exclusivas, contribuyen a la disnea. Una baja estimulación inapropiada de los barorreceptores arteriales, con consecuente falta de inhibición de la descarga

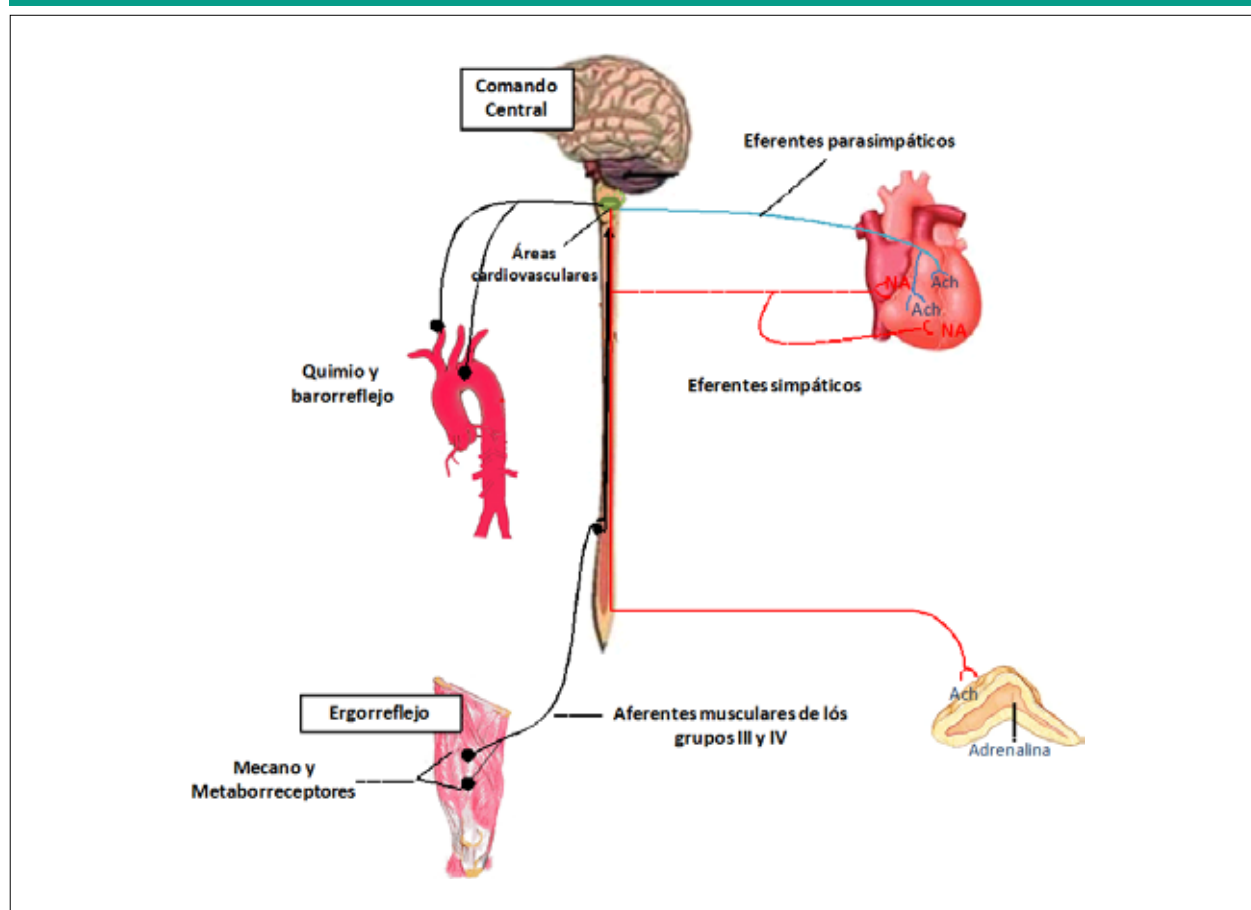


Fig. 3 - Control neural cardiovascular durante el ejercicio. Señales neurales originados en el cerebro (comando central), en la aorta y en las arterias carótidas (quimio y barorreflejo) y en los músculos esqueléticos (ergorreflejo) se conocen por modular la actividad simpática y parasimpática durante el ejercicio. Las alteraciones en el tono autonómico inducen cambios en la frecuencia cardíaca y en la contractilidad, además de alteraciones en el diámetro de los vasos y liberación de adrenalina por la medula de la glándula adrenal. Como resultado, cambios en la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y resistencia vascular sistémica median alteraciones en la presión arterial media apropiada para determinada intensidad de ejercicio. ACh - acetilcolina; NA - Noradrenalina.

del metaborreflejo muscular y quimiorreflejo carotídeo, y el aumento de la vasoconstricción renal con liberación de angiotensina II se pueden también tener en cuenta²³.

Los betabloqueantes, usados por la mayoría de los pacientes con IC (83%), son una terapéutica bien reconocida y efectiva en la supervivencia de estos pacientes, pero tienen efectos controvertidos en la tolerancia al ejercicio. No hay información sobre su efecto en el ergorreflejo. A partir de la consideración de que el ergorreflejo es mediado por el sistema nervioso simpático y de que los betabloqueantes son bloqueadores adrenérgicos, podemos sugerir que estos pueden afectar su hiperactivación por la reducción del tono simpático. Además de esto, en los estudios de la activación del ergorreflejo en IC, se incluyeron, en promedio, solamente el 30% de pacientes en uso de betabloqueante^{1,8,22,28}. No hay estudios que hayan evaluado el efecto de la terapéutica con betabloqueantes en pacientes con IC y nuevas investigaciones son necesarias para aclarar esta interrelación.

Perspectivas

De conformidad al expuesto, muchos estudios mostraron que el mecanorreflejo implica la desregulación hemodinámica

observada en la insuficiencia cardíaca. De esta forma, la duda sobre si ambos receptores musculares (mecano y metaborreflejos) se relacionan a la génesis de la exacerbación del ergorreflejo observado en la IC todavía no está resuelta. De una perspectiva clínica, sería útil verificar si el bloqueo químico de los receptores que median el metaborreflejo puede limitar la hiperactividad simpática observada en los pacientes con IC.

Según la hipótesis muscular sería más apropiado y efectivo tratar la causa, las anomalías musculoesqueléticas, en vez de tratar las consecuencias de la activación del ergorreflejo como vasoconstricción periférica y activación simpática. Ensayos randomizados y controlados han estado evidenciando que el entrenamiento físico aumenta el consumo de oxígeno y mejora el equilibrio neurohormonal en la IC⁴⁴. En particular, aumenta la densidad mitocondrial y actividad de enzimas oxidativas, aumenta la densidad capilar y desplaza hacia el metabolismo aerobio asociado a la reducción en la activación del metaborreflejo en la IC. De cierta forma, la hipótesis muscular se asemeja a otros ciclos viciosos en la insuficiencia cardíaca, en las que muchas de las respuestas fisiológicas parecen ser adaptativas a principio y, al largo del tiempo, son adaptaciones deletéreas.

Al comprender las bases fisiológicas de los síntomas de los pacientes con insuficiencia cardiaca y al desarrollar estrategias para mejorar estos síntomas, debemos empezar a solucionar los complejos procesos fisiológicos que determinan la incapacidad al ejercicio. Aparentemente, los músculos periféricos, el endotelio, los pulmones y los reflejos de control ventilatorio representan un rol central en los factores limitantes al ejercicio.

En tiempos de intervenciones agresivas en la cardiología clínica y de enfoque en las bases moleculares en la enfermedad cardiovascular, se debe cogitar que mecanismos regulatorios complejos y coordinados gobiernan las funciones integradas del sistema cardiovascular por intermedio del sistema nervioso autónomo¹⁸. Cuando se pierde esta coordinación, la intolerancia al ejercicio tal vez sea el precursor de muchos problemas que ciertamente surgirán. De esta forma, hábitos

saludables de vida, que deben incluir ejercicio físico regular, contribuyen a quebrar este ciclo vicioso y promocionar prevención primaria y secundaria con éxito.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

FAPESP financió el presente estudio

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de Doctorado de Juliana Fernanda Canhadas Belli, por *Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*.

Referencias

1. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJS. Contribution of muscle afferents to hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1996; 93 (5): 940-52.
2. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with The International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009; 119 (14): e391-479.
3. Felker GM, Adams KF Jr, Konstam MA, O'Connor CM, Gheorghiade M. The problem of decompensated heart failure: nomenclature, classification, and risk stratification. *Am Heart J*. 2003; 145 (Suppl 2): 18-25.
4. Agostoni P, Contini M, Magini A, Apostolo A, Cattadori G, Bussotti M, et al. Carvedilol reduces exercise-induced hyperventilation: a benefit in normoxia and a problem with hypoxia. *Eur J Heart Fail*. 2006; 8 (7): 729-35.
5. Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, Bauer U, Opitz C, Wensel R, et al. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation*. 2000; 101 (24): 2803-9.
6. Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, Ondusova D, Webb-Peploe K, Harrington D, et al. Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure. *Circulation*. 1997; 96 (8): 2586-94.
7. Agostoni P, Pellegrino R, Conca C, Rodarte J, Brusasco V. Exercise hyperpnea in chronic heart failure: relation to lung stiffness and exercise flow limitation. *J Appl Physiol*. 2002; 92 (4): 1409-16.
8. Ponikowski P, Chua TP, Francis DP, Capucci A, Coats AJS, Piepoli MF. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Circulation*. 2001; 104 (19): 2324-30.
9. Wang WZ, Gao L, Wang HJ, Zucker IH, Wang W. Interaction between cardiac sympathetic afferent reflex and chemoreflex is mediated by the NTS AT1 receptors in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; 295 (3): H1216-H1226.
10. Malliani A, Montano N. Emerging excitatory role of cardiovascular sympathetic afferents in pathophysiological conditions. *Hypertension*. 2002; 39 (1): 63-8.
11. Crisafulli A, Orrù V, Melis F, Tocco F, Concu A. Hemodynamics during active and passive recovery from a single bout of supramaximal exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2003; 89 (2): 209-16.
12. Krogh A, Lindhard J. The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work. *J Physiol*. 1913; 47 (1-2): 112-36.
13. Goodwin GE, MacCloskey DL, Mitchell JH. Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. *J Physiol*. 1972; 226 (1): 173-90.
14. Coote JH, Hilton SM, Perez-Gonzalez JF. The reflex nature of the pressor response to muscular exercise. *J Physiol*. 1971; 215 (3): 789-804.
15. Kaufman MP, Hayes SC, Adreani CM, Pickar JG. Discharge properties of group III and IV muscle afferents. *Adv Exp Med Biol*. 2002; 508: 25-32.
16. Mark AL, Victor RG, Nerhed C, Wallin BG. Microneurographic studies of the mechanisms of the sympathetic nerve response to static exercise in humans. *Circ Res*. 1985; 57 (3): 461-9.
17. Adreani CM, Hill JM, Kaufman MP. Responses of group III and IV afferents to dynamic exercise. *J Appl Physiol*. 1997; 82 (6): 1811-7.
18. Piepoli MF, Dimopoulos K, Concu A, Crisafulli A. Cardiovascular and ventilatory control during exercise in chronic heart failure: role of muscle reflexes. *Int J Cardiol*. 2008; 130 (1): 3-10.
19. Kniffki KD, Mense S, Schmidt RF. Muscle receptors with fine afferent fibers which may evoke circulatory reflexes. *Circ Res*. 1981; 48 (6 pt 2): 15-31.
20. Khan MH, Sinoway LI. Muscle reflex control of sympathetic nerve activity in heart failure: the role of physical conditioning. *Heart Fail Rev*. 2000; 5 (1): 87-100.
21. Scott AC, Wensel R, Davos CH, Georgiadou P, Kemp M, Hooper J, et al. Skeletal muscle reflex in heart failure patients: role of hydrogen. *Circulation*. 2003; 107 (2): 300-6.
22. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, Davies LC, Chua TP, Davos CH, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation*. 2001; 103 (7): 967-72.
23. Piepoli MF, Kaczmarek A, Francis DP, Davies LC, Rauchhaus M, Jankowska FA, et al. Reduced peripheral skeletal muscle mass and abnormal reflex physiology in chronic heart failure. *Circulation*. 2006; 114 (2): 126-34.
24. Piepoli M, Ponikowski P, Clark AL, Banasiak W, Capucci A, Coats AJ. A neural link to explain the "muscle hypothesis" of exercise intolerance in chronic heart failure. *Am Heart J*. 1999; 137 (6): 1050-6.
25. Schmidt H, Francis DP, Rauchhaus M, Werdan K, Piepoli MF. Chemo- and ergoreflexes in health, disease and ageing. *Int J Cardiol*. 2005; 98 (3): 369-78.
26. Rodman JR, Hederson KS, Smith CA, Dempsey JA. Cardiovascular effects of the respiratory muscle metaboreflex in dogs: rest and exercise. *J Appl Physiol*. 2003; 95 (3): 1159-69.

27. Piepoli M, Clark AL, Coats AJ. Muscle metaboreceptor in the hemodynamic, autonomic and ventilatory responses to exercise in men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1995; 38 (4 pt 2): H1428-36.
28. Scott AC, Francis DP, Coats AJS, Piepoli MF. Reproducibility of the measurement of the muscle ergoreflex activity in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2003; 5 (4): 453-61.
29. Scott AC, Francis DP, Davies LC, Ponikowski P, Coats AJS, Piepoli MF. Contribution of skeletal muscle 'ergoreceptors' in the human leg to respiratory control in chronic heart failure. *J Physiol*. 2000; 529 (Pt 3): 863-70.
30. Guimarães GV, Ferreira SA, Issa VS, Chizzola P, Souza G, Nery LE, et al. Muscle ergoreflex did not contribute to ventilatory response during sub-maximal exercise in chronic heart failure with beta-blocker optimized treatment. [Abstract]. *Eur J Heart Fail Suppl*. 2009; 8: 11.
31. Guimarães GV, Belloti G, Bacal F, Mocelin A, Bocchi EA. Can the cardiopulmonary 6-minute walk teste reproduce the usual activities of patients with heart failure? *Arq Bras Cardiol*. 2002; 78 (6): 553-60.
32. Radke KJ, King KB, Blair ML, Kitzpatrick PG, Eldredge DH. Hormonal responses to the 6-minute test in women and men with coronary heart disease: a pilot study. *Heart Lung*. 2005; 34 (2): 126-35.
33. Scott AC, Wensel R, Davos CH, Kemp M, Kaczmarek A, Hooper J, et al. Chemical mediators of the muscle ergoreflex in chronic heart failure: a putative role for prostaglandins in reflex ventilatory control. *Circulation*. 2002; 106 (2): 214-20.
34. Scott AC, Wensel R, Davos CH, Georgiadou P, Davies LC, Coats AJS, et al. Putative contribution of prostaglandin and bradykinin to muscle reflex hyperactivity in patients on Ace-inhibitor therapy for chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2004; 25 (20): 1806-13.
35. Grieve DAA, Clark AL, Mc Cann GP, Hillis WS. The ergoreflex in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 1999; 68 (2): 157-64.
36. Carrington CA, Fisher JP, Davies MK, White MJ. Muscle afferents inputs to cardiovascular control during isometric exercise vary with muscle group in patients with chronic heart failure. *Clin Sci*. 2004; 107 (2): 197-204.
37. Hammond RL, Augustyniak RA, Rossi NF, Lapanowski K, Dunbar JC, O'Leary DS. Alteration of humoral and peripheral vascular responses during graded exercise in heart failure. *J Appl Physiol*. 2001; 90 (1): 55-61.
38. Ansoerge EJ, Augustyniak RA, Perinot RL, Hammond RL, Kim JK, Sala-Mercado JA, et al. Altered muscle metaboreflex control of coronary blood flow and ventricular function in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 288 (3): H1381-8.
39. Hammond RL, Augustyniak RA, Rossi NF, Churchill PC, Lapanowski K, Heart failure alters the strength and mechanisms of the muscle metaboreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000; 278: H818-28.
40. Mitchell JH, Payne FC, Saltin B, Schibye B. The role of muscle mass in the cardiovascular response to static contractions. *J Physiol*. 1980; 309: 45-54.
41. Ramsay AG. Effects of metabolism and anesthesia on pulmonary ventilation. *J Appl Physiol*. 1959; 14 (1): 102-4.
42. Gallagher KM, Fadel PJ, Smith SA, Norton KH, Querry RC, Olivencia-Yurvati A, et al. Increases in intramuscular pressure raise arterial blood pressure during dynamic exercise. *J Appl Physiol*. 2001; 91 (5): 2351-8.
43. Sala-Mercado JA, Hammond RL, Kim JK, McDonald PJ, Stephenson LW, O'Leary DS. Heart failure attenuates muscle metaboreflex control of ventricular contractility during dynamic exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 292 (5): H2159-66.
44. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, McCance A, Meyer TE, Bernardi L, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation*. 1992; 85 (6): 2119-31.