

Respuesta inmunológica con el ejercicio

Mario Giraldo P., MD¹, Gloria Vásquez, MD, PhD²,
Luis Alberto Ramírez, MD³, Óscar Uribe, MD⁴

Resumen

El ejercicio genera respuestas inmunológicas dependientes de la intensidad y duración con la que se realice la actividad física. El número de linfocitos circulantes, la actividad citotóxica, la actividad antiviral de monocitos, la concentración de citoquinas y la producción de anticuerpos tienen un comportamiento alterado cuando se realiza una sesión de actividad física extenuante y estos cambios parecen acompañar una mayor susceptibilidad a la infección viral.

Por otra parte, el entrenamiento físico y el sedentarismo inducen respuestas diferentes en la concentración de cortisol, las catecolaminas plasmáticas y esplénicas que generan respuestas neuroendocrinas y reacciones celulares y humorales de diferente calidad. La presencia de apoptosis en músculo-esquelético y cardíaco asociadas a disminución en la capacidad aeróbica, y la modificación de los niveles plasmáticos de citoquinas proapoptóticas con el entrenamiento físico en humanos, además de cambios en el número de miocitos apoptóticos en animales, parecen indicar que la muerte celular espontánea puede ser modificada con la actividad física regular.

El ejercicio requiere una dosificación apropiada de acuerdo con la capacidad aeróbica de cada

persona conforme a su edad, enfermedades subyacentes y grado de acondicionamiento físico para que se realice a intensidades que generen cambios positivos inmunológicos.

Palabras clave: Ejercicio, Respuesta inmunológica.

Summary

The immunologic state induced by exercise is intensity- and duration-dependent. The number of circulating lymphocytes, cytotoxic activity, monocyte antiviral activity, cytokine levels and antibody production have an altered response during and after a strenuous exercise period. These changes may induce a higher susceptibility to viral infection.

On the other hand, physical training and sedentarism induce different effects in cortisol plasmatic levels, plasmatic and splenic catecholamines, in addition to neuroendocrin reactions, and cellular and humoral activity of different intensity.

It seems that programmed cell death is modified by regular physical exercise. This concept is supported by decreased aerobic capacity associated with apoptosis in skeletal and heart muscle, modification of physical training on plasmatic levels of proapoptotic cytokines in humans, and reduction in the number of apoptotic skeletal myocytes in mice.

Exercise requires an appropriated dosage according to individual aerobic capacity and age, underlying illnesses and degree of physical conditioning, in order to acquire positive immunologic effects.

Key Words: Exercise, Immunologic response.

1 Residente de tercer año de Medicina Física y Rehabilitación, Universidad de Antioquia.
2 Instructora Sección Reumatología, Universidad de Antioquia.
3 Investigadora GICIG, Universidad de Antioquia.
4 Profesor Titular Sección Reumatología, Universidad de Antioquia.
4 Jefe Sección Reumatología, Universidad de Antioquia.

Respuesta inmunológica con el ejercicio

El sistema de defensa de un organismo se divide en dos grandes categorías: la inmunidad innata y la inmunidad adquirida.

La inmunidad innata no tiene especificidad antigénica y es el mecanismo de respuesta inmediata ante la agresión sin necesidad de memoria inmune. Las células que median este tipo de inmunidad son los neutrófilos, los basófilos, las células asesinas naturales (NK), los monocitos y los macrófagos.

La inmunidad adquirida está caracterizada por la respuesta específica a un antígeno y requiere de la adquisición de memoria para reaccionar con mayor rapidez e intensidad ante dicho antígeno. Esta categoría a su vez se divide en inmunidad celular e inmunidad humoral. La primera corresponde a aquella ejercida por los linfocitos derivados del timo (LT) y sus acciones mediadas por las citoquinas que ellos u otras células producen. La segunda se refiere al mecanismo de defensa que desempeñan los linfocitos B (LB) a través de las moléculas que secretan, llamadas anticuerpos o inmunoglobulinas.

Se han definido dos tipos básicos de linfocitos T de acuerdo con sus funciones. Los linfocitos T citotóxicos (LT CD8+) se distinguen por la presencia de un receptor de membrana denominado CD8 y su misión es reconocer los fragmentos peptídicos antigénicos asociados con las moléculas clase I del complejo mayor de histocompatibilidad para activar la maquinaria de destrucción enzimática del agente extraño. Los linfocitos ayudadores (LT CD4+) cuentan con el receptor de membrana CD4 que se une a la molécula clase II del complejo mayor de histocompatibilidad para producir citoquinas que estimulan la maduración y proliferación de otros linfocitos T o B.

Las citoquinas son proteínas solubles producidas por una gran variedad de células y están involucradas en pasos cruciales de la respuesta inmunológica tales como el crecimiento, desarrollo de las células del sistema inmune y la mediación de la respuesta inflamatoria. En relación con el presente artículo, se hará mención de las siguientes citoquinas: factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleuquina 1 β (IL1 β), interleuquina 2 (IL2), interleuquina 6 (IL6) e interleuquina 8 (IL8).

El TNF α es producido predominantemente por el monocito-macrófago para inducir hipertermia, estimu-

lar la producción de proteínas de fase aguda en el hígado y activar los neutrófilos. Adicionalmente, el monocito produce IL1 β para la activación del macrófago quien a su vez produce más IL1 β que estimulan al LT CD4+ para expandir la respuesta inmunológica. En presencia de IL 12, los LT CD4+ se diferencian a linfocitos T CD4+ Th1 que proliferan por la acción de IL2 y producen interferón gamma (INF γ) el cual estimula la activación de los LT CD8+. La IL2 producida por el LT CD4+ activado, actúa sobre LT CD4+, sobre LT CD8+ y LB para inducir su proliferación. Cuando los LT CD4+ están en presencia de IL4 o IL6, se diferencian a LT CD4+ Th2 que producen mayores cantidades de IL6 para activar a los LB e inducir la producción de anticuerpos^{1, 2}.

Apoptosis

La apoptosis es una forma de muerte celular que mantiene el equilibrio en la población celular de un organismo durante el desarrollo e involución de tejidos o como mecanismo de defensa ante reacciones inmunes o agresión del DNA, facilitando la remoción de células defectuosas o viejas. Se diferencia de la necrosis porque no involucra una respuesta inflamatoria y los mecanismos subyacentes son diferentes. El aumento en la tasa normal de apoptosis se ha relacionado con enfermedades degenerativas y la supresión de dicha actividad se ha asociado a cáncer³.

Vías mensajeras de apoptosis

Las uniones de los ligandos Fas L y Factor de Necrosis Tumoral a los receptores Fas y TNFR1 respectivamente, las uniones de los ligandos Apo3L al receptor DR3 y del ligando Apo2L a los receptores DR4 y DR5, la injuria celular con alteración del DNA, la liberación mitocondrial de citocromo c al espacio citoplasmático y la privación de Factores de Crecimiento son vías que inducen la activación de proteínas citoplasmáticas llamadas caspasas o inducen también modificaciones en la transcripción de genes que conducen finalmente a los cambios citoplasmáticos y nucleares de la apoptosis³.

Se ha relacionado la apoptosis iniciada por la unión FasL- Fas con la eliminación de linfocitos T al final de una respuesta inmunológica y con la destrucción por linfocitos T citotóxicos o por células NK de células blan-

cas infectadas por virus o células cancerígenas. El receptor Fas activado permite la unión de un dominio de muerte llamado dominio de muerte asociado a Fas (FADD) que a través de un dominio efector de muerte (DED) activa la caspasa 8, la que a su vez realiza un clivaje de la caspasa 9 y desencadena la apoptosis⁴.

Por otra parte, cuando el receptor del factor de necrosis tumoral 1 (TNFR1) o el receptor DR3 se unen a sus ligandos, activan el dominio de muerte relacionado con el receptor del factor de necrosis tumoral (TRADD) que a su vez induce la activación de mediadores intracelulares que finalmente generan la activación de la caspasa 8. El TNFR1 se activa por la unión de factor de necrosis tumoral expresado en macrófagos o linfocitos T activados en procesos infecciosos y por la unión con linfotóxina α . El DR3 sólo se expresa en bazo, timo y sangre periférica y se induce por la activación en linfocitos T^{4, 5}.

La apoptosis inducida por la activación de DR5 ocurre en células cancerígenas, en linfocitos T periféricos estimulados con IL-2 y en LT de pacientes infectados con VIH⁴.

Por otra parte, el gen de supresión tumoral p53 se activa en respuesta al daño de ADN. Secundario a éste, el gen p53 interrumpe el ciclo celular en la fase G1 y estimula la inducción de los genes reparadores de ADN. Cuando la reparación no es alcanzada exitosamente o el daño de ADN es irreversible, la célula es dirigida por el gen p53 hacia la apoptosis. Dicha acción se ejerce a través de los productos del p53 que estimulan los genes proapoptóticos Bax e IGF-BP3. A su vez el Bax actúa inhibiendo la acción antiapoptótica de la proteína Bcl-2 para activar finalmente caspasa 8. El proceso apoptótico puede ser inhibido en presencia de factor de crecimiento insulínico-1 (IGF-1), que estimula la unión del complejo proteico Mdm-2 con p53 para bloquear la acción de este último^{3, 5-6}.

Ante estímulos sobre la mitocondria como la sobrecarga de calcio, radicales de oxígeno, la presencia de Bax y las caspasas activadas, se libera el citocromo c (cito C) desde la cadena transportadora de electrones hacia el espacio citoplasmático y se une al complejo peptídico Apaf-1. Dicha unión activa la caspasa 9 y desencadena la apoptosis. En ausencia del cito C, el Apaf-1 se encuentra bloqueado por la proteína antiapoptótica Bcl-xL^{7, 8}.

Partiendo de estos conceptos básicos, es interesante evaluar el impacto del ejercicio en diversas condiciones clínicas y la modificación de la respuesta inmune y de la apoptosis luego de la realización de actividad física bajo diferentes condiciones de intensidad y duración.

Beneficios del ejercicio

En las últimas décadas se han publicado múltiples estudios que reúnen por lo menos 4.500 pacientes en todo el mundo, en los cuales se evidencia una reducción del 25% en la mortalidad con una práctica regular de ejercicio (Nivel de evidencia II y con un grado de recomendación B)⁹.

En 1972 Sandvik Leiv y cols iniciaron un estudio prospectivo en 1.960 hombres sanos de 40 a 59 años de edad en la ciudad de Oslo (Noruega), para evaluar la mortalidad acumulativa en relación con el nivel de entrenamiento. Después de 7 años de seguimiento, se encontró que la mortalidad acumulativa era mayor en el grupo de personas que tenían un nivel bajo de entrenamiento en comparación con el grupo de personas que tenían un nivel de entrenamiento alto; dichas diferencias fueron dramáticamente significativas luego de 16 años de seguimiento¹⁰. A pesar de no tener ningún impacto en la disminución de los infartos no fatales, la práctica continuada de ejercicio en un período de al menos 3 años¹¹, asociado a intervención multifactorial¹², se asoció a disminución de la mortalidad cardiovascular^{11, 13} siendo más evidente la disminución asociada a infarto de cara inferior (Nivel de evidencia II y con un grado de recomendación B)^{9, 14}. El ejercicio en pacientes con enfermedad coronaria leve a moderada asociado a la intervención sobre otros factores de riesgo cardiovascular genera menor consumo de nitratos y tiene un impacto en la disminución de los síntomas. Dichos cambios se han evidenciado en los programas de al menos 8 semanas de ejercicio con una duración mayor de 30 minutos por sesión, con una frecuencia mínima de 3 veces por semana y con una intensidad que supere el 60% de la frecuencia cardiaca máxima para la edad (Nivel de evidencia II y Grado de recomendación B). Si bien, no existen diferencias en el beneficio obtenido por el ejercicio que se practica a una intensidad moderada en comparación con aquel a una intensidad alta luego de 3 meses de acondicionamiento, parece que existe algún grado de riesgo adicional de efectos adversos cardiovasculares con el ejercicio de

intensidad que supere el 85% del consumo máximo de oxígeno. Aunque no existe evidencia epidemiológica que pueda sustentar este último dato, los informes que existen de muerte súbita con el ejercicio y de arritmias ventriculares han aparecido en los programas de ejercicio con intensidad alta. Existen más de 50 estudios aleatorios-controlados y más de 25 aleatorios-no controlados en las últimas dos décadas, que informan una mejoría de la tolerancia física en pacientes con enfermedad coronaria, con aumento del 30 al 50% de la capacidad física, siendo mayor el efecto luego de programas de ejercicio de 26 semanas^{9, 14}. En pacientes con falla cardíaca, el ejercicio a intensidades baja y moderada ha demostrado mejorar la capacidad física, con mejoramiento notorio sobre la calidad de vida (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A), con mejoría de la disnea y la fatiga relacionadas las actividades físicas, y disminución de la mortalidad y del número de hospitalizaciones, sobre todo en pacientes con falla cardíaca secundaria a enfermedad isquémica o cardiopatía dilatada idiopática (Nivel de evidencia II, grado de recomendación B)^{9, 14}.

En pacientes con claudicación intermitente, definida por el Consenso TrasAtlántico Intersociedades para el manejo de la enfermedad arterial periférica¹⁵, el ejercicio aeróbico a una intensidad y duración de marcha cercano al dolor por tres veces por semana mejora la capacidad de marcha y la calidad de vida¹⁶. La colaboración Cochrane realizó un metanálisis en el que se evaluó el impacto del ejercicio en este grupo de pacientes y se encontró que aumenta significativamente la distancia de caminata en comparación con el placebo. En relación con los minutos de marcha, el ejercicio aumenta de manera significativa en un 68 a 230% el tiempo máximo de caminata en comparación con el placebo, es significativamente superior a la angioplastia luego de 12 meses, e induce una discreta mejoría en comparación con la terapia antiplaquetaria (Nivel de evidencia II, grado de recomendación B)¹⁷. Además el ejercicio aparece como una medida más económica, con menos recidiva de reestenosis con isquemia, menos complicaciones y sin casos reportados de muerte a diferencia de todas las medidas quirúrgicas. Así mismo el ejercicio tanto en extremidades superiores como inferiores induce cambios favorables en los dominios de funcionalidad física y rol en sus actividades evaluadas mediante el cuestionario de calidad de vida SF36¹⁶.

En pacientes con artritis reumatoide, el ejercicio mejora la capacidad aeróbica, la movilidad articular, la fuerza muscular, el desempeño funcional para realizar las actividades de la vida diaria y el tiempo para recorrer distancias, sin aumento del dolor, sin incremento en la actividad de la enfermedad y sin progresión de las lesiones articulares. Los mejores resultados se han observado con el ejercicio aeróbico y dinámico a una intensidad moderada o alta (Nivel de evidencia II, grado de recomendación B)^{18, 19}.

Estudios aleatorios controlados hechos en pacientes con osteoartritis de rodilla o cadera que reciben un programa de ejercicio aeróbico con una duración de al menos 40 minutos a intensidad moderada y ejercicios de estiramiento y fortalecimiento progresivo de extremidades, han encontrado una mejoría importante en la percepción del dolor de cadera y rodilla, la calidad de vida, la independencia funcional y la fuerza de extensores de rodilla y cuádriceps (Nivel de evidencia II, grado de recomendación B)^{20, 21, 22}.

Existen indicios que en pacientes con espondilitis anquilosante de menos de 15 años de duración, la práctica de ejercicio recreacional que incluya actividades aeróbicas por más de 200 minutos por semana, induce cambios en el dolor y la rigidez, mientras que en aquellos con una duración mayor de la enfermedad, los ejercicios dirigidos al fortalecimiento en la espalda favorecen la mejoría funcional y del dolor de los pacientes²³.

A pesar de la ausencia de estudios aleatorizados controlados que demuestren la disminución del riesgo de fracturas por osteoporosis con el ejercicio, existe una fuerte tendencia a recomendar la actividad física regular como parte esencial de las estrategias para reducir dichas fracturas²⁴. Esta idea está apoyada en el aumento en la densidad mineral ósea con el ejercicio de fortalecimiento²⁵, la disminución en el riesgo de caídas —con ejercicio incluido en un programa de intervención multifactorial²⁶—, e incluso aumento de la fuerza ósea al mejorar la remodelación de la estructura ósea, luego de someter a carga mecánica al hueso en estudio²⁴.

Además, se han informado múltiples beneficios con el ejercicio de fortalecimiento de miembros inferiores en ancianos ya que hay mejoría de la estabilidad y velocidad de la marcha y ganancias en la habilidad para las transferencias y para el ascenso de escalas^{27, 28}.

Con la práctica regular de ejercicio se ha observado una incidencia menor de infecciones²⁹ y menor incidencia de cáncer de colon³⁰, lo que sugiere algún efecto sobre el sistema inmune que media la respuesta orgánica a estas dos condiciones.

Sin embargo, pueden presentarse algunos efectos adversos con el ejercicio. Entre ellos se ha informado una mayor incidencia de infecciones respiratorias de la vía aérea superior asociada a sobreentrenamiento^{31, 32}, mayor presencia de lesiones musculoesqueléticas e incluso los informes de muerte súbita cardíaca, paro cardiorrespiratorio y arritmias ventriculares durante el ejercicio de alta intensidad³³.

El ejercicio tiene implicaciones clínicas importantes que están determinadas por los beneficios, riesgos y efectos adversos que éste pueda ofrecer, de tal forma que requiere una prescripción adecuada, que incluya el tipo de ejercicio a realizar, la frecuencia y duración; la hora del día más apropiada en relación con las actividades que necesita realizar la persona que lo practica, con los medicamentos que toma y los horarios de alimentación; además es necesario determinar las contraindicaciones que existen para la ejecución de un tipo determinado de ejercicio³⁴. El ejercicio requiere una prescripción adecuada que ofrezca los beneficios que se pueden obtener de él, con el menor riesgo de desarrollar lesiones o trastornos cardiovasculares o metabólicos.

En las últimas décadas se han encontrado importantes cambios en la respuesta inmunológica con el ejercicio, que han ofrecido un soporte científico para una prescripción apropiada que incluya la duración y la intensidad de éste.

Respuesta celular luego de actividad física

Tan sólo con 10 minutos de ejercicio se pueden observar cambios en los grupos celulares de linfocitos con variaciones en los linfocitos T (LT) y los linfocitos B (LB)³⁵. En la década de los años 80 se realizaron varios experimentos clínicos tanto en humanos como en ratones, en los cuales se encontró que el ejercicio con una intensidad moderada y con una duración mayor de 30 minutos induce aumento en las subpoblaciones de linfocitos T CD4, CD8, linfocitos B y células NK, con disminución de la relación CD4/CD8. Posteriormente

se evidenció que dichos cambios son más evidentes con el ejercicio que tiene una intensidad mayor de 60% del consumo máximo de oxígeno y con tiempo prolongado de ejecución, particularmente más de 60 minutos³⁶.

Nieman y cols compararon dos grupos de atletas que corrieron durante 45 minutos en una banda sin fin a intensidades alta (70-80% del $\dot{V}O_2$ Max y 91% de Frecuencia cardíaca máxima para la edad) vs baja (40-60% del $\dot{V}O_2$ Max y 68% de Frecuencia cardíaca máxima para la edad). Encontraron aumentos significativamente mayores de la población de leucocitos, con incrementos marcados de LT CD4, LT CD8, células asesinas naturales (NK) y LB al igual que la población de neutrófilos, inmediatamente después de detener la sesión de ejercicio de alta intensidad, pero con un descenso acentuado por debajo de las concentraciones normales luego de la primera hora del período de recuperación, e incluso por un tiempo mayor a 3 horas³⁷.

Sheck y cols evaluaron la respuesta de células blancas en humanos durante ejercicio prolongado a 65% del $\dot{V}O_2$ Max y en el período de recuperación. Por citometría de flujo, encontraron que el conteo total de leucocitos, al igual que el de granulocitos a los 30 minutos, aumentan en más de un 50% y a los 120 minutos de actividad física sostenida, alcanzan niveles que llegan de 2.5 a 3 veces el valor de reposo y se mantienen hasta 2 horas después de finalizar dicho esquema de actividad. La concentración de linfocitos se duplicó a los 30 y 120 minutos de ejercicio, pero tuvo una caída de hasta 30% del valor de reposo que fue significativa a los 60 y 120 minutos pos ejercicio. Los linfocitos con marcador CD3, CD4, CD8 tuvieron un aumento significativo -58%, 40% y 70% respectivamente- durante el período de los 30 a 120 minutos de ejercicio y tuvieron una inversión de la respuesta a la hora y dos horas pos ejercicio que fue significativa. A pesar del aumento tanto en CD4 como en CD8 durante la actividad física, la relación de CD4/CD8 cayó de manera importante y alcanzó sus valores normales durante la recuperación. Las células NK CD16 y su actividad citotóxica, tuvieron el mismo comportamiento bifásico de incremento durante la actividad física y descenso por debajo de los valores basales durante la recuperación. Sin embargo, dichos descensos no se recuperaron, y se mantuvieron significativamente disminuidos hasta el séptimo día después de la prueba³⁶. Adicionalmente, el ejercicio intenso o prolongado

parece alterar la calidad de la respuesta celular, pues se ha relacionado con mayor susceptibilidad a la infección por virus herpes simple tipo I³⁸.

Van Eeden y cols encontraron que en voluntarios sanos de 25 a 48 años, el ejercicio de corta duración y con incremento progresivo de intensidad hasta el estado de agotamiento, indujo en los granulocitos una mayor expresión de la molécula de adhesión CD11β³⁹.

Se ha estudiado poco acerca de la calidad de la respuesta celular en humanos luego del ejercicio, y los datos que existen se limitan a modelos animales en los cuales se han utilizado monocitos de líquido alveolar o peritoneal, en los cuales la capacidad quimiotáctica, la adherencia, la actividad citotóxica antitumoral, y la respuesta proliferativa, se encuentran aumentadas luego de ejercicio de moderada intensidad, mientras que el ejercicio prolongado en dichos modelos animales induce una disminución de la capacidad de proliferación y la actividad antiviral³⁸.

Concentración de citoquinas con el ejercicio

El ejercicio extenuante también induce cambios importantes en los niveles plasmáticos de citoquinas. En deportistas que realizan una práctica de ejercicio mayor de una hora a una intensidad del 60 a 70% del VO₂ max o luego de finalizar eventos de maratón o triatlón⁴⁰, o en personas que realizan ejercicio excéntrico—definido como aquel en el cual hay acoplamiento de las cadenas de actina y miosina pero con alargamiento del músculo—⁴¹, se ha encontrado mediante evaluación por ELISA, RIA y BIOensayo elevación de las concentraciones séricas de interleuquina 1β (IL1β), interleuquina 6 (IL6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) y descenso en la respuesta de interleuquina 2 (IL2) plasmáticas⁴².

Algunos estudios informan que al hacer un cultivo de sangre total luego de la práctica de triatlón por 1 hora, se disminuyen la IL 1β, TNFα e IL6. Por otra parte, células obtenidas de atletas que realizan una práctica de ejercicio intenso como triatlón o actividad física durante una hora a 75% del VO₂ max, y cultivadas con mitógenos como concavalina A o fitohemaglutinina, presentan concentraciones de INFγ e IL2 disminuidas respectivamente⁴².

Luego de la aplicación de LPS en ratones sometidos a ejercicio intenso se han observado concentraciones bajas de IL1β y TNFα y aumento de la IL6 en muestras de sangre total cultivadas en las primeras 6 horas posteriores a la suspensión de la actividad física⁴².

Estos resultados han sugerido una refractariedad en la respuesta de los linfocitos TH1 asociado a ejercicio de alta intensidad, idea que se apoya en la disminución tanto de IL2, como de la activación de las células NK y de los linfocitos citotóxicos CD8.

En pacientes con falla cardíaca sintomática (NYHA II o III), con capacidad de marcha menor de 550 metros en la prueba de los seis minutos y con VO₂max menor de 20 ml/kg/min, se han documentado concentraciones de TNFα cuatro veces por encima de los niveles encontrados en pacientes controles. Estas concentraciones disminuyeron 12 semanas después de ejercicio aeróbico con una intensidad del 80% de la VO₂max por 30 a 40 minutos y con frecuencia de 3 veces por semana. En los pacientes en los que hubo una reducción significativa de TNFα, se encontró una mejoría de su capacidad física evidenciada por el aumento en un 44.7% de la capacidad máxima en el cicloergómetro y del 8.1% en la prueba de los 6 minutos. Además, en el seguimiento a cuatro años, todos los pacientes en los que hubo disminución significativa del TNFα sobrevivieron, mientras que en los pacientes en los que hubo disminución mínima o aumento de esta citoquina, habían muerto⁴². En el mismo estudio se detectaron niveles basales elevados de IL6 e IL8 pero éstos no se modificaron con el ejercicio⁴².

En pacientes con diabetes, se han encontrado niveles elevados de TNFα asociados a mayor resistencia a la insulina y niveles de presión arterial más altos; luego de un programa continuado de ejercicio aeróbico, se ha encontrado un descenso en los niveles de TNFα, con mayor sensibilidad a la insulina y niveles de presión arterial más bajos⁴³.

Además, los niveles elevados de TNFα en pacientes con obesidad, se han asociado a índice de masa corporal, porcentaje de grasa total y niveles de hemoglobina glicosilada más altos, y también a niveles más bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL); pero luego de un programa de ejercicio aeróbico, se ha encontrado disminución en las concentraciones de TNFα plasmático, en el índice de masa corporal, el porcentaje de grasa

total, los niveles de hemoglobina glicosilada y aumento en las HDL⁴⁴.

Apoptosis

Apoptosis en miocardio

La apoptosis ha sido demostrada experimentalmente luego de daño causado por isquemia y reperfusión, infarto miocárdico, envejecimiento cardiaco, ritmo ventricular, embolización coronaria, hipertensión genéticamente determinada, estiramiento mecánico, hipertrofia secundaria a sobrecarga de presión, hipoxia y liberación adenoviral de la oncoproteína E2F-1 en el miocardio^{45, 46, 6}.

En los últimos años, este proceso natural de muerte celular genéticamente programada, ha sido implicado como uno de los factores más determinantes en el proceso de remodelación⁴⁶.

La evidencia de células apoptóticas en el corazón en falla fue demostrada por la complementación de tres métodos simultáneos: El ensayo del marcaje de los extremos de DNA por la desoxinucleotidiltransferasa (TdT), la microscopía confocal y la electroforesis de DNA en gel^{45, 47-48}. La tinción secuencial con las técnicas histoquímicas permite la diferenciación entre necrosis y apoptosis; además ellas deben ser combinadas con la caracterización de la estructura cromatínica por la microscopía confocal para identificar las alteraciones morfológicas del núcleo consistentes con el proceso apoptótico. Así, se obtiene una medida cuantitativa de la magnitud de la muerte celular en el miocardio ya que la electroforesis de ADN en gel de agarosa es una prueba semicuantitativa⁴⁵. La visualización histoquímica de fragmentos nucleares de DNA por la técnica de marcaje de los fragmentos terminales de dUTP mediada por desoxinucleotidiltransferasa terminal en el ensayo Túnel o la observación de fragmentación del DNA en la electroforesis en gel de agarosa, ha permitido evidenciar la apoptosis que ocurre en el miocardio de pacientes con cardiomiopatía dilatada y en regiones periféricas a miocardio infartado⁴⁵.

Olivetti y cols encontraron que menos del 0. 2% de células aparecían apoptóticas en los tejidos tisulares obtenidos de pacientes con falla cardiaca en estado terminal secundario a cardiomiopatía isquémica y a cardiomiopatía dilatada idiopática. Aunque es insignificante, la muerte de al menos 0. 2% de las células por

día podría en un período de meses o años, conducir a una pérdida de grandes fracciones del conjunto total de cardiomiocitos, ya que la apoptosis es un evento transitorio que dura pocas horas⁴⁷. Este proceso puede apoyar las observaciones que sugieren que la falla cardiaca es un proceso degenerativo con pérdida continua de células viables. Sin embargo, hasta la fecha no es definitivamente claro si la muerte de miocitos por apoptosis es un hallazgo secundario o es un evento primario en el corazón que falla.

Vías mensajeras de apoptosis en el miocardio

El receptor Fas es una proteína ubicua de membrana tipo I presente en varios tejidos que se expresa en grandes cantidades en el corazón. Se han encontrado niveles elevados del ligando Fas (FasL) en pacientes con falla cardiaca crónica secundaria a enfermedad coronaria, cardiomiopatía dilatada y enfermedad valvular, en estadios funcionales I a IV de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA), además en pacientes en estadio funcional IV se han documentado altos niveles de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleuquina 6 (IL-6).

En presencia de estiramiento mecánico de músculos papilares, se han detectado concentraciones de la proteína Fas elevadas en 21 veces por encima de los niveles normales en miocitos cardiacos asociado a un aumento en el grado de apoptosis en dichas células⁵⁰. Un estudio en pacientes con falla cardiaca, mostró que los niveles de dicha proteína estaban elevados directamente proporcional al grado de falla según la clasificación de la NYHA y eran significativamente mayores en pacientes con presión en cuña de arteria pulmonar alta y con índice cardiaco disminuido. Después de seis meses de seguimiento, los niveles de Fas eran más bajos en los pacientes con mejoría clínica, pero no en aquellos que seguían en la misma clase funcional⁴⁹.

En perros fueron detectados niveles elevados de p53 luego de inducir en ellos falla cardiaca, con un incremento de 52% en los niveles del gen proapoptótico Bax y una disminución del 92% del gen antiapoptótico Bcl-2⁵¹.

En humanos con falla cardiaca secundaria a infarto de miocardio se han demostrado incrementos en la proteína Bax y disminución en la proteína Bcl-2. Además,

se han detectado aumentos de Bcl-2 en estadios terminales de falla cardíaca⁵².

El factor de Crecimiento Insulínico-1(IGF-1) interfiere con la activación de la apoptosis y con la necrosis en múltiples células y sistemas. En ratones transgénicos con una agresión de isquemia y reperfusión, el IGF-1 inhibió el estímulo para la muerte celular por apoptosis y necrosis en el miocardio viable y no isquémico, con una consecuente limitación en la dilatación ventricular, la hipertrofia reactiva y la sobrecarga miocárdica⁴⁵. Leri y cols. encontraron que el IGF-1 *in vitro* inhibe la acción apoptótica de p53 en células miocárdicas, a través de la formación de complejos proteicos Mdm2-P53⁵³.

Algunas vías han sido descritas en la remodelación cardíaca en respuesta a sobrecarga hemodinámica. Mediadores como norepinefrina, endotelina y óxido nítrico están presentes experimentalmente y se han informado en algunos trabajos en miocardio humano. De igual forma se ha postulado algún estímulo para apoptosis *in vitro* por acción de norepinefrina, angiotensina, estiramiento mecánico, citoquinas inflamatorias, óxido nítrico, hipoxia, isquemia, reperfusión, factor natriurético atrial y GMPc⁴⁶.

Apoptosis en músculo-esquelético

Se ha documentado también en músculo estriado la presencia de apoptosis en pacientes con distrofia muscular con déficit de distrofina, en denervación crónica, en falla cardíaca congestiva, y en roedores posterior a inactividad de músculos con inervación normal⁵⁴.

En pacientes con falla cardíaca congestiva clases II-III de la NYHA se ha documentado apoptosis con la técnica de TÚNEL-TdT⁵⁵ en el músculo-esquelético tomado por biopsias del músculo vaso lateral del cuádriceps, acompañada de concentraciones bajas del factor antiapoptótico Bcl-2. Dicho hallazgo se ha encontrado en pacientes que presentan mayor duración de la enfermedad y menor capacidad aeróbica en comparación con los pacientes con falla cardíaca en los que no se detecta apoptosis en músculo-esquelético⁵⁶.

Ejercicio y modificación de apoptosis

Se ha postulado que la atrofia de músculo-esquelético se asocia a cambios citoplasmáticos únicamente. Sin embargo, en ratones sometidos a inutilización de

las patas posteriores se ha demostrado que asociado a la atrofia, se presentan un número hasta 15 veces mayor de miocitos esqueléticos apoptóticos en comparación con los ratones en los que se permite la utilización de los mismos grupos musculares; el número de núcleos apoptóticos es directamente proporcional a los días de inactividad; en los ratones sometidos a inutilización de las patas posteriores, la realización de períodos cortos de ejercicio disminuye la progresión de la atrofia y la apoptosis, efecto que fue mayor cuando el ejercicio se asoció a hormona de crecimiento⁵⁴. Hasta la fecha no se ha documentado en humanos la modificación de apoptosis con el ejercicio y cambios clínicos favorables, pero la evidencia existente en los cambios plasmáticos de citoquinas proapoptóticas⁴⁹. La presencia de apoptosis en músculo-esquelético asociado a capacidad aeróbica disminuida⁵⁶, parecen indicar que la muerte celular programada puede ser modificada en humanos con la actividad física regular.

Respuesta inmunológica y actividad neuroendocrina en el ejercicio

En los últimos años, se ha intentado definir cuáles son los sistemas endógenos que modifican la respuesta inmunológica durante el ejercicio. El aumento en las concentraciones de epinefrina con el ejercicio⁵⁷, sumado al hallazgo de aumento en la población de células NK con disminución en la relación de linfocitos CD4+/CD8+ después de la inyección de epinefrina subcutánea⁵⁸, permitió el planteamiento de la interacción de los sistemas adrenal e inmunológico durante el ejercicio. Algunos estudios experimentales tanto en animales como en humanos han reforzado dicho planteamiento.

Dishman R y cols. compararon la respuesta de las células NK de dos grupos de ratones con diferentes condiciones previas de adaptación al ejercicio luego de ser sometidos a estrés. Al final de un período de seis semanas de ejercicio o reposo los dos grupos fueron sometidos a descargas eléctricas. Las concentraciones de células NK se elevaron después de la aplicación del estímulo estresante en el grupo de ratones que realizaron ejercicio, mientras que en el grupo de ratones sedentarios, se presentó una supresión de dichas células, evidente por concentraciones por debajo de los niveles esperados en condiciones normales⁵⁹. Dichos hallazgos sugirieron la participación del

sistema adrenal en la modulación del sistema inmunológico durante el ejercicio.

Fleshner y cols. midieron las concentraciones de norepinefrina (NE) en plasma y en el bazo de dos grupos de ratones después de un período de inactividad o actividad física por 4 semanas; al final del período los dos grupos fueron sometidos a estímulos eléctricos. El reto de estrés eléctrico indujo aumento en las concentraciones de NE en plasma y una disminución marcada de ésta en el bazo en los ratones sometidos previamente a inactividad, mientras que el ejercicio evitó la caída de las concentraciones de NE en el bazo, siendo mayores que las registradas en el plasma⁶⁰. Con un experimento similar en ratones ejercitados y sedentarios, se evaluó la respuesta humoral al antígeno no patógeno KLH cuando los ratones se sometieron simultáneamente a una serie de choques eléctricos y se encontró que aquellos sometidos a inactividad tuvieron concentraciones significativamente menores de IgM anti-KLH, IgG anti-KLH e IgG2a anti KLH, en comparación con la respuesta de los ratones que realizaron ejercicio sometidos al mismo tipo de estrés, y aun con los ratones sedentarios que no recibieron los choques eléctricos⁶⁰.

En una sesión de actividad física de intensidad moderada en personas jóvenes que no practican ejercicio regularmente, la respuesta leucocitaria y de linfocitos CD4, CD8, NK, y de linfocitos B, tiene un patrón bifásico consistente en elevación de sus concentraciones durante el período de ejercicio, seguido de un descenso por debajo de los niveles normales en el período de recuperación que se asocian a una respuesta de patrón similar de ascenso y descenso del cortisol, la adrenalina y de la noradrenalina⁶¹.

Conclusiones

Existe suficiente evidencia que demuestra los cambios en las curvas de supervivencia con respecto a la capacidad aeróbica máxima^{10, 62}. Los beneficios del ejercicio se han evidenciado en enfermedades cardiovasculares, metabólicas, reumatológicas, infecciosas y en cáncer. Sin embargo, la realización de ejercicio a una intensidad alta se relaciona con efectos adversos e incluso con reportes de muerte súbita. Los hallazgos de investigaciones que relacionan los cambios inmunológicos en respuesta al ejercicio, han sugerido que la actividad física puede comportarse como un factor de

estrés fisiológico o patológico de acuerdo con la intensidad, la duración o el tipo de ejercicio que se realice e incluso que puede comportarse como un factor protector o favorecedor de enfermedad cuando una persona se enfrenta a un reto antigénico.

Hasta ahora es claro que el ejercicio de alta intensidad y duración, induce un aumento en las concentraciones de neutrófilos, leucocitos, linfocitos T CD4, CD8, linfocitos B (CD19) y células NK (CD16) y un descenso en la relación CD4/CD8 con disminución en la actividad citotóxica durante el ejercicio y con una caída por debajo de las concentraciones normales en los linfocitos CD4, CD8, CD19, CD16 en la fase de recuperación pos ejercicio que puede durar más de tres horas. Luego del ejercicio extenuante, las concentraciones de citoquinas IL 1 β , TNF α e IL6 se aumentan de manera significativa. Por otra parte, la IL2 y el INF γ disminuyen, lo que sugiere una refractariedad del linfocito TH1 que limita su respuesta a un estímulo. Estos hallazgos asociados a una susceptibilidad a infección por Virus de Herpes Simple-1 y a infecciones del tracto respiratorio, además de disminución en la actividad antiviral de monocitos de humanos en quienes realizan una actividad física intensa sugieren que en condiciones de ejercicio agotador se induce un estado de inmunosupresión.

En pacientes con artritis reumatoide se han encontrado elevaciones transitorias de los linfocitos durante una sesión de actividad física, sin encontrar diferencias significativas en los niveles basales de células NK, IL1 ni IL6 luego de la práctica de ejercicio en cicloergómetro por 8 semanas; sin embargo, faltan estudios que evalúen el comportamiento de otras citoquinas en pacientes con diferentes estadios de la enfermedad y su impacto sobre la supervivencia, así como en pacientes con otras enfermedades reumatológicas^{63, 64}.

Los cambios en los niveles de TNF α secundarios a terapia farmacológica o a ejercicio parecen tener algún valor pronóstico respecto a la capacidad funcional y la mortalidad^{65, 42}, y los investigadores que han explorado el tema, apuntan a que esto se asocia a modificación en la tasa de células que sufren apoptosis y que pueden ser modificadas con tales medidas.

Se ha observado que la reacción inmunológica en respuesta al ejercicio, se asocia a cambios en las concentraciones de cortisol y catecolaminas tanto en hu-

manos como en animales y es probable que un acondicionamiento físico y el estado de sedentarismo induzcan respuestas neuroendocrinas diferentes que generan una reacción celular y humoral de diferente calidad ante un estímulo antigénico; la respuesta final inmunológica se afecta en presencia de factores estresantes de acuerdo con la condición física.

Teniendo en cuenta que la capacidad aeróbica disminuye en 1% cada año después de los 30 años de edad, que la actividad física regular detiene dicho retroceso, y que el sedentarismo y las condiciones patológicas lo aceleran, es necesario determinar una intensidad apropiada para cada persona y hacer una prescripción del ejercicio de manera individualizada. Caminar, subir escalas, trotar, correr y tener una relación sexual tienen implicaciones diferentes en personas de diferentes grupos etáreos y con condiciones patológicas asociadas, pues pueden representar una intensidad de ejercicio totalmente diferente.

Se espera que en los próximos años se defina mejor la respuesta inmunológica y sus efectos en diferentes grupos de pacientes, con miras a apoyar la terapia farmacológica en cuanto a la mejoría sintomática y la supervivencia.

Referencias

- Haynes B, Fauci A. Introduction to the immune system. En: Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New York: McGrawHill, 1998; 1753-1776.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. 4th edition. WB Saunders company. Philadelphia. 2000.
- Cotran R, Kumar V, Collins T. Pathologic Basis of Disease. 6th edition. Philadelphia: W. B. Saunders Co, 1999; 18-25, 191, 206, 291-295, 546-550, 654, 655.
- Ashkenazi A, Dixit V. Death receptors: signaling and modulation. Science 1998; 281: 1305-1308.
- Negata, S. Apoptosis by death factor. Cell 1997; 88: 355-365.
- Evan G, Littlewood T. A matter of life and cell death. Science 1998; 281: 1317-1321.
- Green D, Reed J. Mitochondria and apoptosis. Science 1998; 281: 1309-1312.
- Adams J, Cory S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. Science 1998; 281: 1322-1325.
- U. S: Department of Health and Human Services, Public Health Service, AHCPR. Cardiac Rehabilitation. Clinical Practice Guidelines No. 17; 1995: 202.
- Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle aged norwegian men. N Engl J Med 1993; 328: 533-537.
- O'Connor G, Buring J, Yusuf S, Goldhaber S, Olmstead E, Paffenbarger R, Hennekens C. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. Circulation 1989; 80: 234.
- Haskell W, Alderman E, Fair J, Maron D, Mackey S, Superko R, Williams P, Johnstone I, Champagne M, Krauss R, Farquhar J. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. Circulation 1994; 89: 975-990.
- Oldrige N, Guyatt G, Fischer M, Rimm A. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. JAMA 1988; 260: 945-950.
- Ades P, Coello C. Effects of exercise and cardiac rehabilitation on cardiovascular outcomes. Med Clin of NA 2000; 84: 521-565.
- Trasatlantic Inter Society Consensus. Management of peripheral arterial disease. J Vasc Surg 2000; 31: Part 2: S1-S296.
- Walker RD, Nawaz S, Wilkinson CH, Saxton JM, Pockley AG, Wood RF. Influence of upper and lower limb exercise training on cardiovascular function and walking distances in patients with intermittent claudication. J Vasc Surg 2000; 31: 662-669.
- Leng GC, Fowler B, Ernst E. Exercise for Intermittent Claudication. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
- Pool AJ, Axford JS. The effects of exercise on the hormonal and immune systems in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2001; 40: 610-614.
- Van den Ende C, Hazes JM, Le cessie S, Mulder W J, Belfor GD, Breedveld C, Dijkmans BA. Comparison of high and low intensity training in well controlled rheumatic arthritis. Results of a randomised clinical trial. Ann Rheum Dis 1996; 55: 798-805.
- Deyle GD. Effectiveness of manual physical therapy and exercise in osteoarthritis of the knee. Ann Intern Med 2000; 132: 173-181.
- Van-Baar ME, Assendelft WJ, Dekker J; Oostendorp RA; Bijlsma JW. Effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a systematic review of randomized clinical trials. Arthritis-Rheum 1999 Jul; 42: 1361-9.
- Van-Baar ME, Dekker J, Oostendorp RA, Bijl D, Voorn TB; Lemmens JA, Bijlsma JW. The effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a randomized clinical trial. J Rheumatol 1998; 25: 2432-2439.
- Uhrin Z, Kuzis S, Ward MM. Exercise and changes in health status in patients with ankylosing spondylitis. Arch Intern Med 2000; 160: 2969-75.
- Kannus P. Preventing osteoporosis, falls, and fractures among elderly people. BMJ 1999; 318: 205-206.
- Kelley GA, Kelley KS, Tran ZB. Resistance training and bone mineral density in women: a metanalysis of controlled trials. Am J Phys Med Rehab 2001; 80: 65-77.
- Tinetti M, Baker D, McAvay G, Claus E, Garret P, Gottschalk M, Koch M, Trainor K, Horwitz R. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. N Engl J Med 1994; 331: 821-827.
- Krebs D, Jette A, Assman S. Moderate exercise improves gait stability in disabled elders. Arch Phys Med Rehab 1998; 79: 1489-1495.

28. Chandler J, Duncan P, Kochersberger G, Studenski S. Is lower extremity strength gain associated with improvement in physical performance and disability in frail, community-dwelling elders. *Arch Phys Med Rehab* 1998; 79: 24-30.
29. Nieman D. Risk of upper respiratory tract infection in athletes: an epidemiologic and immunological perspective. *J Athletic training* 1997; 32: 343-349.
30. Sternfeld B. Cancer and the protective effect of physical activity: the epidemiological evidence. *Med Sci Sports Exercise*. 1992; 24: 1195-1209.
31. Fitzgerald L. Overtraining increases the susceptibility to infection. *Int J Sports Med* 1991; 12: 55-58.
32. Brown J, Siegal J. Exercise as a buffer of life stress: a prospective study of adolescent health. *Health Psych* 1998; 7: 341-353.
33. Van Camp S, Peterson R. Cardiovascular complications of outpatient cardiac rehabilitation programs. *JAMA* 1986; 256(9): 1160-1163.
34. Namey T. Exercise and arthritis. *Rheum Dis Clin NA* 1990; 16(4): preface.
35. Steel C, Evans S, Smith M. Physiological variation in circulating B cell-Tcell ratio in man. *Nature* 1974; 247: 387-388.
36. Shek P., Sabiston B, Buget A, Radomski M. Strenuous Exercise and Immunological Changes. *Int J Sports Med* 1995; 16: 466-474.
37. Nieman D, Miller A, Henson D, Warren B. Effect of High-Versus Moderate-Intensity Exercise on Lymphocyte Subpopulations and Proliferative Response. *Int J Sports Med* 1994; 15: 199-206.
38. Woods J. Exercise and Neuroendocrine modulation of Macrophage function. *Int J Sports Med* 2000; 21: S24-S30.
39. Van Eeden S, Graton J, Hards J, Moore B, Hogg J. Expression of the cell adhesion molecules on leukocytes that demarginate during acute maximal exercise. *J Appl Physiol* 1999; 86: 970-976.
40. Northoff H, Weinstock C, Berg A. The Cytokine Response to Strenuous Exercise. *Int J Sports Med* 1994; 15: S167-S171.
41. Malm C, Lenkei R, Sjodin B. Effects of eccentric exercise on the immune system. *J Appl Physiol* 1999; 86: 461-468.
42. Larsen A, Aukrust P, Aarstrand T, Dickstein K. Effect of aerobic exercise training on plasma levels of TNF α in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2001; 88: 805-809.
43. Fernández-Real JM, Lainez B, Vendrell J, et al. Shedding of TNF-alpha receptors, blood pressure, and insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282(4): E952-E959.
44. Tsukui S, Kanda T, Nara M, Nishino M, Kondo T, Kobayashi I. Moderate-intensity regular exercise decreases serum tumor necrosis factor-alpha and HbA1c levels in healthy women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 1207-1211.
45. Anversa P, Leri A, Beltrami C, Guerra S, and Kajstura J. Myocyte Death and Growth in the Failing Heart. *Laboratory Investigation* 1998; 78: 767-786.
46. Colucci W. Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Failure. *Am J Cardiol* 1997; 80: 15L-25L.
47. Olivetti G, Abbi R, Quani F, et al. Apoptosis in the Failing Human Heart. *N Engl J Med* 1997; 336: 1131-1141.
48. Narula J, Haider N, Virmani R, et al. Apoptosis in myocytes in end-stage Heart Failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1182-1189.
49. Nishigaki K, Minatoguchi S, Seishima M, et al. Plasma Fas ligand, and inducer of apoptosis, and plasma soluble Fas, and inhibitor of apoptosis, in patients with chronic conditions heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1214 – 1220.
50. Cheng W, Kajstura J, Li P, et al. Stretch induced programmed myocyte cell death. *J Clin Invest* 1995; 96: 2247-2259.
51. Leri A, Liu Y, Malhotra A, Li Q, Stiegler P, Claudio PP, Giordano A, Kajstura J, Hintze TH, Anversa P. Pacing-induced heart failure in dogs enhances the expression of p53 and p53-dependent genes in ventricular myocytes. *Circulation* 97: 194-203.
52. Latif N, Khan MA, Birks E, O'Farrell A, Westbrook J, Dunn MJ, Yacoub MH. Upregulation of the Bcl-2 family of proteins in end stage heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000 Jun; 35: 1769-1777.
53. Leri A, Liu Y, Claudio PP, Kajstura J, Wang X, Wang S, Kang P, Malhotra A, and Anversa P. Insulin-like Growth Factor-I Induces Mdm2 and Down-Regulates p53, attenuating the Myocyte Renine-Angiotensin System And Stretch-Mediated Apoptosis *Am J Pathol* 1999; 154: 567-580.
54. Allen D, Linderman J, Roy R, et al. Apoptosis: a mechanism contributing to remodeling of skeletal muscle in response to hindlimb unweighting. *Am J Physiol* 97; 273: c579-c587.
55. Chun J. Detection of cell death using in situ end labeling plus. En: *Apoptosis detection and assay methods*. Zhu L. La Jolla: Biotechniques Books, 1998; p35-45.
56. Adams V, Jiang H, Yu J et al. Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 959-965.
57. Greiwe J, Hickner R, Shah S, Cryer P, Holloszy J. Norepinephrine response to exercise at the same relative intensity before and after endurance exercise training. *J Appl Physiol* 1999; 86: 531-535.
58. Cray B, Hauser S, Borysenko M, et al. Epinephrine induced changes in the distribution of lymphocyte subsets in peripheral blood of humans. *J Immunol* 1983; 131: 1178-1181.
59. Dishman R, Warren J, Youngstedt S, Yoo H. Activity-wheel running attenuates suppression of NK cell activity after footshock. *J Appl Physiol* 1995; 78: 1547-1554.
60. Fleshner M. Exercise and neuroendocrine regulation of antibody production: protective effect of physical activity on stress-induced suppression of the specific antibody response. *Int J Sports Med* 2000; 21: S14-S19.
61. Shinkai S, Watanabe S, Asai H, Shek P. Cortisol response and post-exercise suppression of blood lymphocyte subset counts. *Int J Sports Med* 1996; 17: 597-603.
62. Myers J. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise test. *N Engl J Med* 2002; 346: 793-801.
63. Baslund B, Lyngberg K, Andersen V et al. Effect of 8 wk of bicycle training on the immune system of patients with rheumatoid arthritis. *J Appl Physiol* 1993; 75: 1691-1695.
64. Westby MD, Wade JP, Ragno KK, Berkowitz J. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of an exercise program in women with rheumatoid arthritis taking low dose prednisone. *J Rheumatol* 2000; 27: 1647-1680.
65. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, Niebauer J, Hooper J, Volk HD, Coats AJ, Anker SD. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 3060-3067.