

Ejercicio Físico y Disfunción Endotelial

Gabriela Lima de Melo Ghisi¹, Adriana Durieux¹, Ricardo Pinho², Magnus Benetti¹

Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC¹, Florianópolis, SC; Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC², Criciúma, SC– Brasil

Resumen

Se consideraba que el papel del endotelio era, sobre todo, de barrera selectiva para la difusión de macromoléculas de la luz de los vasos sanguíneos al espacio intersticial. Durante los últimos 20 años, fueron definidas muchas otras funciones para el endotelio, como la regulación del tono vagal, la promoción e inhibición del crecimiento neovascular y la modulación de la inflamación, de la agregación plaquetaria y de la coagulación. Ese hallazgo es considerado uno de los más importantes conceptos de la biología vascular moderna. Actualmente, la aterosclerosis es el prototipo de la enfermedad caracterizada en todas sus fases por una disfunción endotelial, que es definida como una oferta insuficiente de óxido nítrico (ON), el cual expone al endotelio a estrés oxidativo, inflamación, erosión y vasoconstricción. En ese sentido, numerosos estudios experimentales han demostrado que el ejercicio físico es capaz de restaurar y mejorar la función endotelial. El impacto del ejercicio en el endotelio viene siendo ampliamente discutido. Delante de su efecto vasodilatador y sobre los factores de riesgo, se volvió insostenible la hipótesis de tratamiento de la enfermedad arterial coronaria y de sus desenlaces sin la inclusión del ejercicio físico. Entre tanto, la literatura aun es controvertida en cuanto a la intensidad de esfuerzo necesaria para provocar alteraciones protectoras significativas en la función endotelial. Aun la relación entre ejercicios intensos y aumento en el consumo de oxígeno, con consecuente aumento en la formación de radicales libres, también es discutida.

Introducción

Los mecanismos envueltos en el control de la función endotelial son multifactoriales y, la mayoría de las veces, pueden estar alterados en consecuencia de la asociación de un proceso patológico¹. Innúmeros estudios demuestran la asociación entre función endotelial anormal y enfermedades cardiovasculares, considerando la disfunción endotelial como desencadenadora del proceso de aterogénesis²⁻⁴.

Palabras-clave

Ejercicio, Endotelio, Endotelio Vascular, Enfermedad de Arteria Coronaria.

Entre varias funciones, el endotelio vascular es responsable por la síntesis de factores vasoconstrictores y vasodilatadores, siendo el óxido nítrico (ON) uno de los factores relajantes derivados del endotelio de mayor importancia, directamente relacionado a la integridad de la función endotelial^{1,5,6}. El ON posee aun varias propiedades antiaterogénicas, que incluyen inhibición del monocito, leucocito y adhesión plaquetaria, propiedades antioxidantes e inhibición de la proliferación de células musculares lisas. La reducción de la biodisponibilidad de ON – disfunción endotelial – parece estar presente en las enfermedades cardiovasculares⁷.

Ejercicios moderados son conocidos como estimulantes de la liberación de ON; delante de eso, el ejercicio físico regular puede ser considerado como “protector” contra enfermedades cardiovasculares^{8,9}. Como el endotelio vascular es constantemente expuesto a varios estreses químicos y mecánicos, las células endoteliales poseen una variedad de defensas; entre tanto, el desarrollo de varias enfermedades asociadas al sistema cardiovascular puede superar esas defensas, causando daños estructurales y subsecuente falla en la función. La complejidad y la importancia del endotelio vascular en la enfermedad sugieren que múltiples procesos están envueltos en las adaptaciones endoteliales al ejercicio¹⁰.

Estudios han demostrado que la vasodilatación mediada por el endotelio vascular es reducida inicialmente en el proceso de aterosclerosis, hasta aun antes de cambios morfológicos angiográficos^{3,11}. Esa vasodilatación progresivamente disminuye a medida que la severidad de la aterosclerosis aumenta y también en razón de factores de riesgo asociados, como hipertensión, dislipidemia y sedentarismo^{7,12-14}.

Evidencias apoyan el efecto protector del ejercicio físico en la disminución del estrés oxidativo, lo que proporciona impacto directo en la utilización de esa actividad como tratamiento de las enfermedades cardiovasculares^{1,5,15}. Esta revisión busca vincular el ejercicio físico y la función endotelial no solamente en estándares fisiológicos normales, sino también en relación a enfermedades cardiovasculares.

El endotelio vascular

Las células formadoras de la capa íntima de los sistemas vasculares sanguíneos y linfáticos, típicamente epiteliales en cuanto a su estructura, posición y función, se desarrollan a partir del mesodermo, y son llamadas de células endoteliales. La membrana que esas células constituyen es denominada endotelio^{10,16}.

El endotelio vascular es considerado un tejido activo y dinámico. Ese verdadero “órgano” controla funciones importantes, tales como la regulación del tono vascular,

Correspondencia: Gabriela Lima de Melo Ghisi •

Rua do Rocio, 52 / 12 - Vila Olímpia - 04552-000 - São Paulo, SP – Brasil

E-mail: gaby_melo@hotmail.com, gabriela.ghisi@gmail.com

Artículo recibido en 24/02/09; revisado recibido en 28/01/10;

aceptado en 03/03/10.

fluidificación, coagulación, manutención de la circulación sanguínea, así como respuestas inflamatorias. De esa forma, el endotelio representa una interfase entre los elementos de la circulación y los varios sistemas del organismo¹⁰.

En la década de 1980 surgieron las primeras evidencias de que las células endoteliales liberan óxido nítrico (ON) por la acción de una serie de enzimas que tienen la función de regular el tono de las arterias. Además de eso, estudios demostraron también que el ON inhibe la acción plaquetaria y de leucocitos y modula la proliferación celular de músculo liso de la capa media de las arterias. Esas acciones se alteran con la disminución de la síntesis de ON^{4,10}.

Delante de eso, el ON es uno de los derivados del endotelio de mayor importancia^{7,13}. El ON es sintetizado a partir del aminoácido L-arginina por la enzima óxido nítrico sintasa (ONS). Fueron identificadas tres isoformas de la ONS: la neural, la inducible y la endotelial. Las llamadas constitutivas (ONS neural y ONS endotelial) producen el ON que participa en la transmisión neural, como neurotransmisor y neuromodulador, en la vasodilatación mediada por el endotelio y aun poseen acción de antiagregación plaquetaria. Por otro lado, la isoforma inducible produce gran cantidad de ON, importante en el proceso de citotoxicidad contra microorganismos invasores y células tumorales¹⁷. La producción del ON basal parece ser el principal guardián de la estimulación inmune, nerviosa y cardiovascular¹⁸.

Fisiológicamente, la fuerza que la sangre ejerce sobre la pared de las arterias (*shear stress*) es un estímulo para la liberación de factores vasorrelajantes producidos por el

endotelio vascular, como el ON. Ese hecho es más evidente en las arterias donde la cantidad de ON producido es mayor que en las venas. Así, cuando hay un aumento del *shear stress*, la liberación de ON es acelerada. En la circulación coronaria, esa fuerza también desempeña un papel importante en la adaptación del flujo coronario que puede aumentar diversas veces durante el ejercicio^{6,19,20}.

La agresión al endotelio vascular provocada por factores de riesgo como dislipidemia e hipertensión arterial sistémica hace que ocurra la pérdida progresiva de esas funciones fisiológicas de protección, caracterizando la disfunción endotelial^{1,4,5,19,21}. La figura 1 trae esa relación²².

Disfunción endotelial

A partir de la década de 1970, el entendimiento de la génesis y progresión de la aterosclerosis fue ampliamente aclarado. En 1973, Ross y Glomaser²³ sugirieron que la aterosclerosis coronaria comenzaba con una lesión en la pared arterial llevando a la desnudación del endotelio o a la descamación del revestimiento endotelial de la arteria. Esa hipótesis fue sustentada por evidencias más recientes que indican que aun las clásicas manchas de grasa – la primera lesión común en la infancia – son una lesión inflamatoria constituida por macrófagos, monocitos derivados y linfocitos-T².

El endotelio vascular, cuando es agredido por factores de riesgo, pierde progresivamente su función fisiológica de protección, pasando a ser fuente de elementos que participan de la progresión de la aterosclerosis. Esos daños – activación del endotelio – alteran la respuesta vasodilatadora, reduciendo

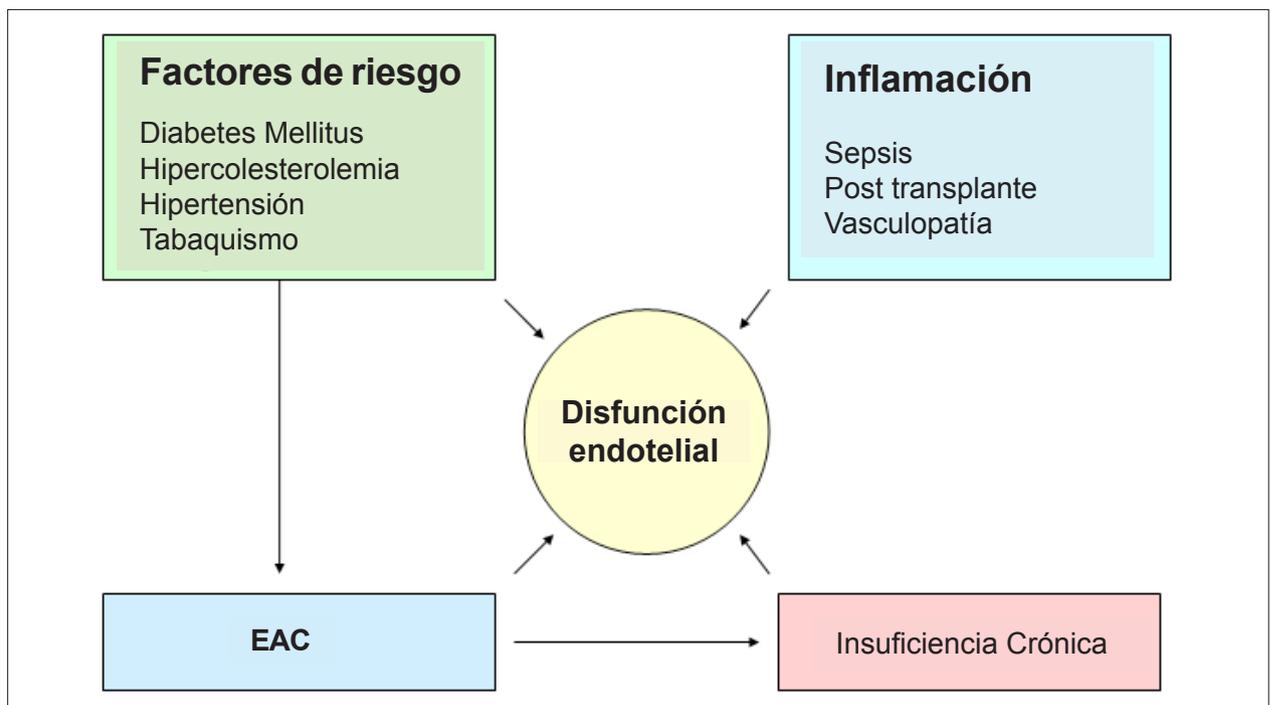


Figura 1 - Relación entre disfunción endotelial, EAC (enfermedad arterial coronaria), factores de riesgo, Inflamación

la actividad antitrombótica, ocasionando alteraciones estructurales y, obviamente, provocando daño vascular^{12-14,24}.

La disfunción endotelial es considerada una característica peculiar de los pacientes con aterosclerosis de las arterias coronarias, con influencia en la iniciación y progresión de esa enfermedad y sus eventos adversos²⁵. Fisiológicamente, el endotelio vascular produce sustancias biológicas – como el ON, la prostaciclina y la bradicinina – que contribuyen a mantener el tono vascular con predominio de la vasodilatación, con el propósito de regular el flujo sanguíneo y mantener una superficie endotelial no adherente²⁶.

El conocimiento creciente de que el diámetro del lumen de las coronarias del epicardio, vasos de resistencia y arterias periféricas mayores es altamente dinámico en respuesta a factores flujo-mediado (ON y endotelio-1) provocó un avance en el entendimiento de la aterosclerosis^{27,28}. En estudio con infusión de acetilcolina (ACh), que provoca una respuesta vasodilatadora dependiente de la liberación endotelial de óxido nítrico, Ludmer²⁷ observaron una vasoconstricción paradójica de segmentos ateroscleróticos de arterias coronarias en respuesta a esa infusión²⁸. Según los autores, el estudio de la vasodilatación mediada por el flujo es un buen indicador de la función endotelial^{27,29,30}.

Entre los factores que causan daño al endotelio vascular, las especies reactivas de oxígeno (ERO), más específicamente radicales libres (RL), son considerados uno de los mayores responsables por comprometer la función endotelial y desencadenar la aterogénesis^{14,25}.

Actualmente, se cree que el mecanismo principal por el cual el estrés oxidativo altera la función endotelial es la inactivación del ON por los radicales libres del tipo: anión superóxido (O_2^-) y LDL oxidadas. Esos RL desactivan los receptores endoteliales para acetilcolina, serotonina, trombina, bradicinina y otros mediadores, disminuyendo la estimulación de ONS en las células endoteliales y consecuente reducción en la producción de ON, perjudicando la relajación de las células musculares lisas y predisponiendo a la formación de la placa de ateroma^{13,31,32}.

Además de eso, la producción de ERO puede reaccionar con la molécula de ON y producir el anión peroxinitrito (ONOO⁻) y dióxido de nitrógeno (NO_2), pudiendo potencializar la lesión inflamatoria en células vasculares, disminuyendo también la disponibilidad de ON para las células y favoreciendo los procesos tromboembólicos^{31,33}.

La relación entre disfunción endotelial y enfermedad arterial coronaria (EAC) fue confirmada por Al Suwaidi et al³⁴, que demostraron un valor de predicción de la disfunción endotelial y progresión de la aterosclerosis, independientemente de los factores de riesgo tradicionales. Fueron observados durante un período de 2.3 años, 157 pacientes coronarios, divididos en tres grupos (función endotelial normal, disfunción moderada y grave). Los resultados apuntan mayor número de eventos cardiovasculares en el grupo de disfunción endotelial grave, mientras que no hubo eventos en los otros grupos. Esa asociación fue observada en otros estudios^{30,35-38}.

Rozanski et al³⁹ compararon la respuesta del flujo sanguíneo periférico en 57 pacientes coronarios y 50 sujetos aparentemente sanos, sometidos a ejercicio físico en cinta

ergométrica. Los resultados revelaron que, entre los individuos sanos, 76% manifestaron vasodilatación en todo ejercicio, mientras 35% de los sujetos con enfermedad coronaria demostraron vasoconstricción progresiva.

En lo que dice respecto al tratamiento de la disfunción endotelial, actualmente existen innumerables intervenciones que pueden atenuar esa disfunción en humanos¹. Estudios han demostrado aumento significativo de la función endotelial cuando se atacan los niveles de lípidos plasmáticos, con una terapia que promueva su reducción⁴⁰. Un estudio demostró el aumento de la función endotelial en pacientes con diabetes del tipo II, con tres días de tratamiento a base de cerivastatina⁴¹. En otro estudio, se verificó el aumento de la función endotelial en pacientes que redujeron LDL y realizaron terapia antioxidante con vitamina C⁴². Aun, importantes trabajos mostraron que intervenciones incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), inhibidores de la HMG-CoA reductasa, suplementación con ácido fólico, en pacientes hiperhomocisteinémicos, y actualmente bloqueantes de los receptores 1 de la ECA II, atenúan la disfunción endotelial en pacientes con EAC^{43,44}.

Entre las intervenciones, el ejercicio físico aeróbico es destacado como importante herramienta en la manutención y/o en la recuperación de la función endotelial⁹.

Ejercicio físico y endotelio vascular

Desde la década de 1980, estudios vienen demostrando que el ejercicio físico puede modificar el control de la resistencia vascular y el control neural de la circulación coronaria⁴⁵. Di Carlo et al⁴⁶ observaron en animales que el entrenamiento físico resulta en un aumento de la resistencia de la arteria coronaria, sensible a agentes *alfa* y *beta* adrenérgicos y a la adenosina. Cuando son bloqueados los agentes *alfa* adrenérgicos, la adenosina promueve importante vasodilatación, además de declinación en la concentración de fenilefrina, que es un importante vasoconstrictor coronario.

La relación entre ejercicio físico y prevención de la EAC viene siendo ampliamente discutida, y los resultados de innumerables estudios muestran el impacto del ejercicio físico en el tratamiento de esa enfermedad⁴⁷⁻⁵⁰. Los estudios clásicos de Oldridge et al⁵¹ y de O'Conner et al⁵² confirmaron una importante reducción de 20% a 25% en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en pacientes sometidos a rehabilitación cardíaca. Aun, en estudio realizado con más de 3 mil hombres y mujeres aparentemente sanos en los Estados Unidos se confirmó la asociación entre el efecto regulatorio de la inflamación de la actividad física y disminución del riesgo de eventos cardiovasculares⁵³.

En relación a los mecanismos moleculares, el entrenamiento físico es asociado con significativas adaptaciones fisiológicas envolviendo la musculatura esquelética, cardíaca, el volumen sanguíneo circulatorio y una variedad de modificaciones metabólicas. Estudios mostraron que el ejercicio lleva también a un aumento expresivo de ONS endotelial, que casi siempre causa una mejora en la cantidad de ON. Aun, el ejercicio induce la liberación de superóxido-desmutasa extracelular, que puede contribuir también a mejorar la cantidad de ON.

Se sabe que el ON no produce solamente vasodilatación, sino que también inhibe la agregación plaquetaria y posee propiedades antioxidantes, antiproliferativas y antiapoptóticas. Esos efectos sugieren que el aumento en la producción de ON y razón del ejercicio puede también disminuir la progresión de enfermedades vasculares^{1,4,6,8-10,54}.

De esa forma, el entrenamiento físico puede prevenir la disfunción endotelial por medio de la mantención de la disponibilidad de ON consecuente a la prevención del estrés oxidativo. Esas evidencias sugieren que el ejercicio físico puede prevenir o atenuar la declinación en la vasodilatación endotelio-dependiente⁵⁵.

Los efectos benéficos de la práctica regular de ejercicio físico sobre las enfermedades cardiovasculares son asociados, especialmente, a la mayor producción de agentes vasodilatadores derivados del endotelio vascular, con consecuente reducción de la resistencia vascular periférica, disminución de los niveles de LDL colesterol e inhibición de la agregación plaquetaria⁵⁴.

Resultados de estudios han demostrado que el entrenamiento físico provoca mejora significativa en la perfusión miocárdica⁵⁶ (figura 2)²². Entre los componentes envueltos en esa mejora de la circulación coronaria se pueden citar: la función endotelial^{9,20,57}; la velocidad de producción y oxidación del óxido nítrico^{6,58}; la microcirculación^{9,20,57,59}; la regresión de lesiones ateroscleróticas^{3,60,61}; la neoformación de vasos colaterales^{3,60,61}; la reducción de la viscosidad sanguínea¹⁸ y el aumento del tiempo de perfusión diastólica⁵⁹.

Aunque, no obstante, esté definido que el ejercicio físico produzca esos beneficios sobre los enfermos coronarios,

los procesos por los cuales las mejoras se establecen aun no fueron totalmente aclarados. Estudios sugieren que el mecanismo por el cual el ejercicio físico hace reducir la progresión de la aterosclerosis y el riesgo de eventos recurrentes está relacionado a la mejora en el tono vascular y de la función endotelial⁶²⁻⁷¹.

Haskell et al⁶⁴, haciendo uso de angiografía cuantitativa, compararon la reactividad coronaria vascular en corredores de grandes distancias y en sedentarios. Inicialmente, no encontraron diferencias significativas entre los grupos en el diámetro basal de las coronarias del epicardio; sin embargo, cuando fue usada la nitroglicerina sublingual, las arterias coronarias de los corredores se mostraron 200% más reactivas a la vasodilatación en comparación con el grupo de sedentarios.

En dos ensayos clínicos conducidos por Hambrecht et al^{65,66}, con pacientes portadores de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), la mejora significativa en la perfusión miocárdica fue observada. En el primero estudio⁶⁵, 20 pacientes estuvieron bajo entrenamiento físico durante seis meses. En el grupo experimental, el flujo sanguíneo periférico aumentó significativamente en respuesta a acetilcolina contra ningún cambio en el grupo control. También ocurrió incremento en el pico de oxígeno captado, que fue correlacionado con el aumento de los cambios endotelio-dependiente en el flujo periférico. En el segundo estudio⁶⁶ los resultados fueron semejantes.

Higashi et al⁶³ estudiaron el flujo sanguíneo del antebrazo en 17 pacientes con hipertensión leve, participantes de programa de ejercicios físicos regulares y de grupo control. Después de 12 semanas, la respuesta del flujo sanguíneo del antebrazo en

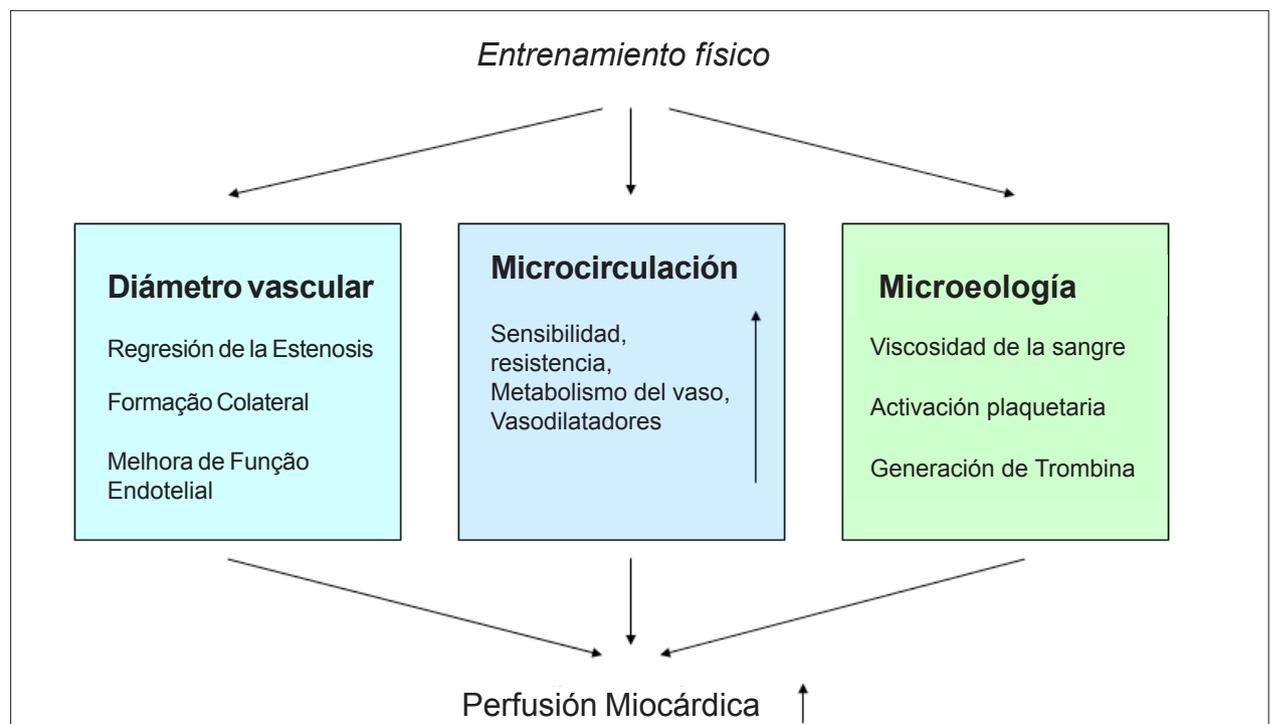


Figura 2 - Mejoras observadas con el entrenamiento físico que llevan a un aumento en la perfusión endotelial.

el grupo de entrenamiento fue aumentada significativamente cuando fue comparada con el grupo control. Hubo también un aumento en la liberación de ON Ach-estimulada. Ese estudio demostró mejora en la vasodilatación endotelio-dependiente mediado por el aumento del ON endotelial²⁴.

DeSouza et al⁶⁸, en un estudio con 68 hombres sedentarios y corredores de *endurance*, con edades entre 22-35 años y 50-67 años, no encontraron declinación relativa a la edad en el flujo sanguíneo del antebrazo en respuesta a Ach en los hombres corredores de *endurance*. Aun en ese estudio, 13 hombres de media edad sedentarios fueron sometidos a 12 semanas de programa de corrida y caminata (5-6 días a la semana, 40-45 minutos por sesión y 70%-75% de la FC máxima). Se observó que el incremento del flujo sanguíneo del antebrazo (mediado por la acetilcolina) fue significativo (30%) para niveles similares de jóvenes, adultos de media edad y añosos corredores de *endurance*.

Es aceptado que inflamación vascular, estrés oxidativo vascular y envejecimiento son importantes factores asociados a enfermedades cardiovasculares³. Yung et al²¹ traen evidencias del papel protector del ejercicio en diferentes poblaciones – síndrome metabólico, diabetes, envejecimiento, hipertensión, menopausia, accidente cerebro vascular – con foco en la enfermedad arterial coronaria. Los autores creen que no hay dudas en los beneficios que ejercicios físicos regulares pueden traer a los pacientes con enfermedades cardiovasculares – reduciendo el grado de disfunción endotelial – y a los individuos jóvenes y sanos – previniendo el desarrollo de desórdenes cardiovasculares por la manutención de la función endotelial normal.

Otros trabajos demuestran que el entrenamiento físico puede prevenir la disfunción endotelial relacionada a la edad mediante la reposición de la disponibilidad de ON consecuente a la prevención del estrés oxidativo⁵⁵. Esas evidencias clínicas y epidemiológicas sugieren que el ejercicio físico puede prevenir o atenuar la declinación en la vasodilatación endotelio-dependiente relacionado a la edad y restablecer los niveles en sedentarios adultos y añosos.

Un trabajo conducido por Hambrecht et al⁶¹ demostraron, por medio de angiografía, que el ejercicio físico aeróbico de alta intensidad mejora la función endotelial y la circulación coronaria asociada a la aterosclerosis coronaria no estenótica, y que su probable causa sería el reclutamiento de vasos colaterales y posible aumento del flujo sanguíneo en las áreas isquémicas del miocardio. En ese estudio, pacientes fueron sometidos a un programa de ejercicio de 4 semanas, 6 veces por semana, 10 minutos, con intensidad de 80% de la FC máxima. Los resultados revelaron una reducción de 54% en la vasodilatación paradójica de las arterias coronarias en respuesta a la infusión de Ach en el grupo de ejercicio cuando es comparado con el control. El ejercicio físico también resultó en una mejora significativa en la reserva de flujo coronario y vasodilatación coronaria flujodependiente, y ningún cambio en el grupo control. Ese trabajo fue el primero en demostrar una mejora en la función endotelial con ejercicios físicos aeróbicos de alta intensidad en arterias coronarias de pacientes con EAC y disfunción endotelial documentada.

En un estudio empleando modelo animal, Johnson y Parker⁷¹ investigaron un grupo de cerdos sometidos a

entrenamiento, con las arterias pulmonares inducidas a oclusión coronaria. Los hallazgos evidenciaron que las arterias exhibieron mejora en la relajación máxima para Ach. Aun, la inhibición de síntesis de ON disminuyó significativamente la relajación Ach-inducido, con mejora significativa del rendimiento en el grupo de ejercicio. Se concluyó que el ejercicio físico mejora el vasorrelajamiento endotelio-dependiente en arterias pulmonares por aumento en la liberación de ON y por una producción reducida de un constrictor prostanoide.

Link et al⁷⁰ investigaron el efecto sistémico del entrenamiento físico en los miembros inferiores, en la función endotelial de la arteria radial en 22 hombres con Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC). Después de 4 semanas, el grupo de ejercicio mostró un aumento significativo en el diámetro interno de la arteria radial en respuesta a la infusión de Ach, en relación al grupo control. Los autores concluyeron que el aumento en la vasodilatación endotelio-dependiente se relacionó a cambios en la capacidad funcional de trabajo.

Vona et al⁷² realizaron un estudio con 54 pacientes post Infarto Agudo de Miocardio (IAM) reciente, divididos en dos grupos (desentrenados y entrenados con carga moderada). Después de tres meses de seguimiento, los resultados mostraron que el entrenamiento físico mejoró la vasodilatación del endotelio vascular de los individuos entrenados y esa respuesta está asociada a un significativo aumento en la tolerancia del ejercicio. Aun, el estudio mostró que los beneficios en la función endotelial desaparecen un mes después de parar el entrenamiento.

Allen et al⁷ demostraron una asociación entre la función endotelial regional (BAR) y la disponibilidad de ON plasmático siguiendo un estrés fisiológico – un test físico de tolerancia sintomático. Sujetos con factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares o con las enfermedades establecidas mostraron falta de respuesta a ese estrés fisiológico en ambos marcadores. En contrapartida, en sujetos jóvenes sanos hubo aumentos significativos en el ON con el ejercicio y en el BAR. Aun, el entrenamiento físico en los pacientes con riesgo parece aumentar ambas respuestas, a medida que las respuestas del grupo de riesgo comienzan a igualarse a las del grupo sano, sugiriendo que la función endotelial puede ser restaurada. Los resultados sugieren aun que la cantidad de ON plasmático esté relacionada a la función endotelial, a las enfermedades cardiovasculares, y responde favorablemente al entrenamiento físico.

Johnson et al⁷³ presentaron un estudio en el cual el ejercicio de corto plazo asociado al aumento del flujo sanguíneo pulmonar tuvo correlación con la mejora en la respuesta vasodilatadora endotelio-dependiente en arterias pulmonares de animales, divididos en grupo de entrenamiento (baja intensidad) y sedentario. La eficacia del entrenamiento fue demostrada comparándose la razón peso corporal-corazón y evaluando la capacidad oxidativa músculo esquelética. Después de una semana de experimento, los resultados mostraron mejoras significativas en la razón peso corporal-corazón y en la relajación máximo endotelio-dependiente del grupo de entrenamiento. La respuesta endotelio-independiente no mostró diferencias significativas. Los datos indicaron que ese protocolo de ejercicios de corto

plazo resulta en el aumento de la expresión proteica de óxido nítrico sintasa y mejora la relajación arterial pulmonar mediada por la acetilcolina.

En su estudio, Roberts et al⁷⁴ sometieron niños obesos a actividad física diaria y dieta de baja grasa y rica en fibras y observaron que, después de esos cambios de hábito, ocurrió una disminución en la producción de ERO; aumento en la producción de ON; mejora en los niveles lipídicos; disminución de la activación y adherencia endotelial; disminución de la inflamación y disminución en la desestabilización plaquetaria. Esas respuestas ocurren rápidamente en individuos jóvenes y, según los autores, los cambios deben ser iniciados antes de los 20 años.

Estudio realizado por Lippincott et al⁷⁵, analizando trabajadores con funciones sedentarias, observaron que 15 a 20 minutos de ejercicios diarios en el lugar del trabajo, durante tres meses, pueden mejorar la función endotelial. Aun, ocurrió mejora en la presión arterial y en los valores de LDL y colesterol total, lo que contribuyó a la disminución del riesgo de eventos cardiovasculares.

Lo que parece incierto aun son los efectos de diferentes intensidades de ejercicio en la función endotelial²¹. Un estudio conducido por Farsidfar et al⁷⁶ evaluó el umbral anaeróbico y el pico de consumo de oxígeno en la dilatación flujo-mediada por el ejercicio agudo en pacientes con enfermedad arterial coronaria estabilizada. La vasorreactividad se mostró aumentada en niveles elevados de ejercicio; entre tanto, disminuyó significativamente en los umbrales de pico. Otros estudios también concluyen que niveles moderados de ejercicio (próximo al umbral anaeróbico) pueden ser considerados terapéuticos y preventivos para pacientes coronarios^{76,77}.

El ejercicio físico y el estrés oxidativo han atraído intensas investigaciones interesadas en su asociación y como la causa de una variedad de enfermedades vasculares^{25,26,50,76-78}. La realización del ejercicio vigoroso agudamente constituye un estrés fisiológico para el organismo en función del gran aumento de la demanda energética, provocando liberación de calor y modificaciones del ambiente químico muscular y sistémico intensas, seguidas por concomitante aumento en la producción de radicales libres¹. Al tiempo que la exposición regular al ejercicio – entrenamiento físico – promueve un conjunto de adaptaciones morfológicas y funcionales que confieren mayor capacidad al organismo para responder al estrés del ejercicio¹. Según Goto et al⁶ es fundamental comprender la paradoja bioquímica observada en esa situación, no solamente para relacionar el estrés y el ejercicio, sino también para asociarlos al tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Conclusión y consideraciones futuras

La aterosclerosis dejó de ser estudiada como una enfermedad de lípidos para ser vista como un proceso

dinámico y progresivo, resultante de la disfunción endotelial y de la inflamación. Es fundamental el estudio de la patogénesis de ese proceso, entendiendo los mecanismos celulares y moleculares para la elaboración de intervenciones preventivas. Las evidencias científicas sugieren que la alteración en la función endotelial ocurre bastante antes de las manifestaciones clínicas y de las alteraciones vasculares y su evaluación clínica puede servir como predictor de eventos cardiovasculares.

Por mucho tiempo, no estaba claro como podía mejorar el ejercicio físico la perfusión del miocardio en pacientes coronarios. Actualmente, las teorías de regresión de la aterosclerosis y formación de circulación colateral han sido más discutidas. A pesar de creerse en la posibilidad de regresión de las lesiones a causa del ejercicio aeróbico en gran cantidad, es improbable que eso cause una mejora significativa de la perfusión del miocardio, observada mucho antes.

Las nuevas posibilidades de investigación de la función endotelial coronaria *in vivo* e *in vitro* han hecho cada vez más evidente el impacto del ejercicio aeróbico sobre la disfunción endotelial y, consecuentemente, la enfermedad coronaria. Según lo descrito, la disfunción endotelial ya está bien documentada como fenómeno inicial de la aterosclerosis^{1,14,21,47}, pues parece preceder cambios estructurales y manifestaciones clínicas de la enfermedad arterial coronaria. El foco en la detección de la disfunción endotelial en muchos estudios es criticado por investigadores, que creen que los esfuerzos deberían estar volcados a los tratamientos y no a las causas.

Independientemente de eso, nuevos estudios son recomendados para que se pueda tener mayor claridad de todos los mecanismos envueltos en la relación entre ejercicio y endotelio vascular; de cual intensidad de ejercicio aeróbico es ideal para alcanzar alteraciones indicadas, entre otras cuestiones. Creemos que hay urgencia en descartar que la hipótesis de la disfunción endotelial sea un indicador de inestabilidad de la placa o un marcador pronóstico independiente, para que el ejercicio físico pueda definitivamente ser incluido como una estrategia de tratamiento.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. Leung FP, Yung LM, Laher I, Yao X, Chen ZY, Huang Y. Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases: an update (part1). *Sports Med.* 2008; 38 (12): 1009-24.
2. Stary HC, Chandler AB, Glagow S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, et al A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the committee on vascular lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1994;89 (5): 2462-78.
3. Linke A, Möbius-Winkler S, Hambrecht R. Exercise training in the treatment of coronary artery disease and obesity. *Herz.* 2006; 31 (3): 224-33.
4. Rush JWE, Ford RJ. Nitric oxide, oxidative stress and vascular endothelium in health and hypertension. *Clin Hemorrh Microc.* 2007; 37 (1-2): 185-92.
5. Vanhoute PM, Shimokawa H, Tang EHC, Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol.* 2009; 196: 193-222.
6. Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, et al Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilatation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation.* 2003; 108 (5): 530-5.
7. Allen JD, Cobb FR, Kraus WE, Gow AJ. Total nitrogen oxide following exercise testing reflects endothelial function and discriminates health status. *Free Rad Biol Med.* 2006; 41 (5): 740-7.
8. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, et al Walking compared with vigorous exercise for prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med.* 2002; 347 (10): 716-25.
9. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, et al Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000; 342 (7): 454-60.
10. Marsh SA, Coombes JS. Exercise and the endothelial cell. *Int J Cardiol.* 2005; 99 (2): 165-9.
11. Reddy KG, Nair RN, Sheeran HM, Hodgson JM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 23 (4): 833-43.
12. Tsoo PS, Niebauer J, Buitrago R, Lin PS, Wang BY, Cooke JP, et al Interaction of diabetes and hypertension on determinants of endothelial adhesiveness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18 (6): 947-53.
13. Antoniadou C, Tousoulis D, Tentolouris C, Toutouzias P, Stefanadis C. Oxidative stress, antioxidant vitamins, and atherosclerosis. *Herz.* 2003; 28 (7): 628-38.
14. Singh U, Jialal I. Oxidative stress and atherosclerosis. *Pathophysiology.* 2006; 13 (3): 129-42.
15. Hamburg NM, McMackin CJ, Huang AL, Shenouda SM, Widlansky Me, Schulz E, et al Physical inactivity rapidly induces insulin resistance and microvascular dysfunction in healthy volunteers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27 (12): 2650-6.
16. Kelishadi R, Mirghaffari N, Poursafa P, Gidding SS. Lifestyle and environmental factors associated with inflammation oxidative stress and insulin resistance in children. *Atherosclerosis.* 2008; 203 (1): 311-9.
17. Michel T, Feron O. Nitric oxide synthases: which, where, how, and why? *J Clin Invest.* 1997; 100 (9): 2146-52.
18. Seals DR, DeSouza CA, Donato AJ, Tanaka H. Habitual exercise and arterial aging. *J Appl Physiol.* 2008; 105 (4): 1323-32.
19. Schulz E, Jansen T, Wenzel P, Daiber A, Munzel T. Nitric oxide, tetrahydrobiopterin, oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Antioxid Redox Signal.* 2008; 10 (6): 1115-26.
20. Rush JWE, Dennis SC, Graham DA. Vascular nitric oxide and oxidative stress: determinants of endothelial adaptations to cardiovascular disease and to physical activity. *Can J Appl Physiol.* 2005; 30 (4): 442-74.
21. Yung LM, Laher I, Yao X, Chen ZY, Huang Y, Leung FP. Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases: an update (part2). *Sports Med.* 2009; 39 (1): 45-63.
22. Gielen S, Hambrecht R. Effects of exercise training on vascular function and myocardial perfusion. *Cardiol Clin.* 2001; 19 (3): 357-68.
23. Ross R, Glomaser JA. Atherosclerosis and arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science.* 1973; 180 (93): 1332-9.
24. De Meyer G, Herman AG. Vascular endothelial dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis.* 1997; 39 (4): 325-42.
25. Yokoyama M. Oxidant stress and atherosclerosis. *Curr Opin Pharmacol.* 2004; 4 (2): 110-5.
26. Desjardins F, Balligand JL. Nitric oxide-dependent endothelial function and cardiovascular disease. *Acta Clinica Belgica.* 2006; 61 (6): 326-34.
27. Ludmer PL, Selwin AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, et al Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary segments. *N Engl J Med.* 1986; 315 (17): 1046-51.
28. El-Tamimi H, Mansour M, Wargovich TJ, Hill JA, Kerensky RA, Conti CR, et al Constrictor and dilator responses to intracoronary acetylcholine in adjacent segments of the same coronary artery in patients with coronary artery disease. Endothelial function revisited. *Circulation.* 1994; 89 (1): 45-51.
29. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev.* 2008; 88 (3): 1009-86.
30. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation.* 2000; 101 (16): 1899-906.
31. Beckman J, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990; 87 (4): 1620-4.
32. Hobbs AJ, Moncada S. Antiplatelet properties of a novel, non-NO-based soluble guanylate cyclase activator, BAY 41-2272. *Vascul Pharmacol.* 2003; 40 (3): 149-54.
33. Yung LM, Leung FP, Yao X, Chen ZY, Huang Y. Reactive oxygen species in vascular wall. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2006; 6 (1): 1-19.
34. Al Suwaidi J, Hamsaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation.* 2000; 101 (9): 948-54.
35. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001; 104 (22): 2673-8.
36. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, et al Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation.* 2001; 104 (2): 191-6.
37. Halcox J, Schenke W, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclaw MA, et al Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation.* 2002; 106 (6): 653-8.
38. Schindler TH, Hornig B, Buser PT, Olschewski M, Magosaki N, Pfisterer M, et al Prognostic value of abnormal vasoreactivity of epicardial coronary arteries to sympathetic stimulation in patients with normal coronary angiograms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23 (3): 495-501.
39. Rozanski A, Qureshi E, Bauman M, Reed G, Pillar G, Diamond GA. Peripheral arterial responses to treadmill exercise among healthy subjects and atherosclerotic patients. *Circulation.* 2001; 103 (16): 2084-9.
40. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin an HMG-CoA reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation.* 1997; 95 (5): 1126-31.

41. Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H, Sumi D, Natsui-Hirai H, Thakur MK, et al Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl CoA reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation*. 2001; 104 (4): 376-9.
42. Solzbach U, Hornig B, Jeserich M, Just H. Vitamin C improves endothelial dysfunction of epicardial coronary arteries in hypertensive patients. *Circulation*. 1997; 96 (5): 1513-9.
43. Holven KB, Holm T, Aukrust P, Christensen B, Kjekshus J, Andreassen AK. Effect of folic acid treatment on endothelium-dependent vasodilation and nitric oxid-derived end products in hyperhomocysteinemic subjects. *Am J Med*. 2001; 110 (7): 536-42.
44. Prasad A, Halcox MA, Weclawiw MA, Qiuyuyumi AA. Angiotensin type 1 receptor antagonism reverses abnormal coronary vasomotion in atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38 (4): 1089-95.
45. Gwartz PA, Stone HL. Coronary vascular response to adrenergic stimulation in exercise-conditioned dogs. *J Appl Physiol*. 1984; 57 (2): 315-20.
46. DiCarlo SE, Blair RW, Bishop VS, Stone HL. Daily exercise enhances coronary resistance vessel sensitivity to pharmacological activation. *J Appl Physiol*. 1989; 66 (1): 421-8.
47. Sasaki JE, Santos MG. O papel do exercício aeróbico sobre a função endotelial e sobre os fatores de risco cardiovasculares. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87 (5): e227-33.
48. Marchionni N, Fattoroli F, Fumagalli S, Oldridge N, Del Lungo F, Morosi L, et al Improved exercise tolerance and quality of life with cardiac rehabilitation of older patients after myocardial infarction: results of a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2003; 107 (17): 2201-6.
49. Ricardo DR, Araújo CGS. Reabilitação cardíaca com ênfase no exercício: uma revisão sistemática. *Rev Bras Med Esporte*. 2006; 12 (5): 1-7.
50. Schumacher A, Peersen K, Somervoll L, Seljeflot I, Arnesen H, Otterstad JE. Physical performance is associated with markers of vascular inflammation in patients with coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006; 13 (3): 356-62.
51. Oldridge NB, Guyatt G, Fischer M. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction: combined experience of randomized clinical trials. *JAMA*. 1988; 260 (7): 945-50.
52. O'Connor G, Burg J, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenberger RS Jr, et al An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation*. 1989; 80 (2): 234-44.
53. Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Arch Intern Med*. 2002; 162 (11): 1286-92.
54. Kingwell BA. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *FASEB J*. 2000; 14 (12): 1685-96.
55. Taddei S, Galetta F, Viridis A, Gheadoni L, Salvetti G, Franzoni F, et al Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes. *Circulation*. 2000; 101 (25): 2896-901.
56. Franco FGM, Matos LDNJ. Exercício físico e perfusão miocárdica. In: Negrão CE, Barreto AC, editores. *Cardiologia do exercício: do atleta ao cardiopata*. São Paulo: Manole; 2005. p. 179- 259.
57. Sun MW, Zhong MF, Gu J, Qian FL, Gu JZ, Chen H. Effects of different levels of exercise volume on endothelium-dependent vasodilation: roles of nitric oxide synthase and heme oxygenase. *Hypertens Res*. 2008; 31 (4): 805-16.
58. Fukai T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, Cheng Y, Kojda G, Harrison DG. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. *J Clin Invest*. 2000; 105 (11): 1631-9.
59. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev*. 2008; 88 (3): 1009-86.
60. Niebauer J, Hambrecht R, Marburger C, Hauer K, Velich T, von Hodesberg E, et al Impact of intensive physical exercise and low-fat diet on collateral vessel formation in stable angina pectoris and angiographically confirmed coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1995; 76 (11): 771-5.
61. Hillberg T. Physical activity in the prevention of cardiovascular diseases: epidemiology and mechanisms. *Hamostaseologie*. 2008; 28 (1): 9-15.
62. El-Sayed MS, Ali N, El-Sayed AZ. Haemorheology in exercise and training. *Sports Med*. 2005; 35 (8): 649-70.
63. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, et al Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects – role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation*. 1999; 100 (11): 1194-202.
64. Haskell WL, Sims C, Myll J, Bortz WM, St Goar FG, Alderman EL. Coronary artery size and dilating capacity in ultra-distance runners. *Circulation*. 1993; 87 (4): 1076-82.
65. Hambrecht R, Fiehn E, Weigt C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, et al Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1998; 98 (24): 2709-15.
66. Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, Schoene N, et al Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35 (3): 706-13.
67. Maiorana A, O'Driscoll G, Cheetham C, Dembo L, Stanton K, Goodman C, et al The effect of combined aerobic and resistance training on vascular function in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38 (3): 860-6.
68. De Souza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, Dinemo FA, Monahan KD, Tanaka H, et al Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation*. 2000; 102 (12): 1351-7.
69. Taddei S, Galetta F, Viridis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Franzoni F, et al Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes. *Circulation*. 2000; 101 (25): 2896-901.
70. Link A, Schoence N, Gielen S, Hofer J, Erbs S, Schuler G, et al Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37 (2): 392-7.
71. Johnson LR, Parker LP, Laughlin MH. Chronic exercise training improves ACh-induced vasorelaxation in pulmonary arteries of pigs. *J Appl Physiol*. 2000; 88 (2): 443-51.
72. Vona M, Rossi A, Capodaglio P, Rizzo S, Servi P, De Marchi M, et al Impact of physical training and detraining on endothelium-dependent vasodilation in patients with recent acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004; 147 (6): 1039-46.
73. Johnson LR, Rush JWE, Turk JR, Price EM, Laughlin MH. Short-term exercise training increases ACh-induced relaxation and eNOS protein in porcine pulmonary arteries. *J Appl Physiol*. 2001; 90 (3): 1102-10.
74. Roberts CK, Chen AK, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention in youth on atherosclerotic risk factors. *Atherosclerosis*. 2007; 191 (1): 98-106.
75. Lippincott MF, Desai A, Zalos G, Carlow A, De Jesus J, Blum A, et al Predictors of endothelial function in employees with sedentary occupations in a worksite exercise program. *Am J Cardiol*. 2008; 102 (7): 820-4.
76. Farsidfar F, Kasikcioglu E, Oflaz H, Kasikcioglu D, Meric M, Umman S. Effects of different intensities of acute exercise on flow-mediated dilatation in patients with coronary heart disease. *Int J Cardiol*. 2008; 124 (3): 372-4.
77. Peschel T, Sixt S, Beitz F, Sonnabend M, Muth G, Thiele H, et al High, but not moderate frequency and duration of exercise training induces downregulation of the expression of inflammatory and atherogenic adhesion molecules. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007; 14 (3): 476-82.
78. Frick M, Weidinger F. Endothelial function: a surrogate endpoint in cardiovascular studies? *Curr Pharm Des*. 2007; 13 (17): 1741-50.