

Enfermedad Arterial Coronaria, Ejercicio Físico y Estrés Oxidativo

Ricardo Aurino de Pinho¹, Marília Costa de Araújo¹, Gabriela Lima de Melo Ghisi², Magnus Benetti²

Universidade do Extremo Sul Catarinense¹; Universidade do Estado de Santa Catarina², Criciúma, SC - Brasil

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) lideran los índices de morbilidad y mortalidad en Brasil y en el mundo, siendo la enfermedad arterial coronaria (EAC) la causa de un gran número de muertes y de gastos en asistencia médica. Numerosos factores de riesgo para EAC están directamente relacionados a la disfunción endotelial. La presencia de estos factores de riesgo induce la disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO), el aumento de la formación de radicales libres (RL) y el aumento de la actividad endotelial. Esos cambios pueden perjudicar la capacidad vasodilatadora. En el tratamiento de la EAC se realizan numerosas intervenciones, incluyendo agentes farmacológicos, cambio en los hábitos alimentarios, suplemento nutricional y ejercicio físico regular, cuyos efectos benéficos sobre la función endotelial han sido demostrados en experimentos con animales y humanos. Sin embargo, la literatura es aún controvertida en cuanto a la intensidad de esfuerzo necesaria para provocar alteraciones protectoras significativas en la función endotelial. De la misma forma, los ejercicios intensos están también relacionados al aumento en el consumo de oxígeno y al consiguiente aumento en la formación de radicales libres de oxígeno (RLO).

Introducción

La enfermedad arterial coronaria (EAC) se caracteriza por la insuficiente irrigación sanguínea del corazón por las arterias coronarias. Está directamente relacionada al grado de obstrucción del flujo sanguíneo por las placas ateroscleróticas, resultando en un estrechamiento de las arterias coronarias (estenosis), que, debido a la reducción del flujo sanguíneo coronario¹, disminuye la llegada del oxígeno al corazón.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) lideran los índices de morbilidad y mortalidad en Brasil y en el mundo, siendo la EAC la causa de un gran número de muertes y de gastos en asistencia médica^{2,3}. En Brasil, según la Síntesis de Indicadores Sociales de 2002, realizada por el Instituto Brasileño de Geografía y Estadística (IBGE), las ECV se destacan como la

principal causa de muerte en el país (un 28,8% para hombres y un 36,9% para mujeres), en todas las regiones y estados. La región Sur y el estado de Rio Grande do Sul, en particular, registran las mayores proporciones, y son responsables del 40% de las muertes de mujeres³. El tabaquismo, la obesidad, la *diabetes mellitus*, la hipertensión, los niveles elevados de colesterol, los antecedentes familiares de EAC y la falta de ejercicios aumentan el riesgo de la enfermedad^{1,2}.

Hermann y Lerman⁴ sugieren que varios factores de riesgo para la EAC están directamente relacionados a la disfunción endotelial. La presencia de esos factores de riesgo causa un gran número de cambios perjudiciales para la biología vascular, incluyendo la disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO), aumento de la formación de radicales libres (RL) y aumento de la actividad endotelial. Estos cambios pueden conducir a un deterioro de la capacidad vasodilatadora⁵⁻⁷.

Para el tratamiento de la EAC, se realizan numerosas intervenciones, incluyendo agentes farmacológicos, cambio en los hábitos alimentarios, suplemento nutricional y ejercicio físico regular.

Para mantener la salud y prevenir numerosas enfermedades, se recomienda ejercicio físico leve a moderado, realizado regularmente. También reduce la producción de oxidantes y la aparición de daños oxidativos, mejorando el sistema de defensa antioxidante y aumentando la resistencia de los órganos y tejidos contra la acción deletérea de los RL⁸. No obstante, algunos estudios⁹⁻¹¹ presentan evidencias de que el ejercicio físico, principalmente el más intenso, está asociado tanto a daños musculares como a la producción elevada de RL.

Los efectos benéficos del ejercicio físico regular sobre la función endotelial han sido demostrados en experimentos con animales y humanos¹². Sin embargo, la literatura sostiene aún una controversia respecto a la intensidad de esfuerzo necesaria para provocar alteraciones protectoras significativas en la función endotelial. Según Farsifar et al¹³ y Wisløff et al¹⁴, ejercicios agudos e intensos presentan una significativa y rápida respuesta en la función endotelial. No obstante, algunos estudios señalan que los ejercicios intensos están relacionados también al aumento en el consumo de oxígeno y al consiguiente aumento en la formación de RL en el músculo cardíaco y esquelético^{10,11,15}.

Así, esta revisión pretende abordar la disfunción endotelial comprometida en la génesis de la EAC, enfocando el papel del endotelio vascular, así como la importancia del ejercicio físico sobre la función endotelial y de los parámetros de estrés oxidativo en la EAC.

Función endotelial y aterosclerosis

Se sabe que las características funcionales de las arterias

Palabras clave

Enfermedad de la arteria coronaria, ejercicio, endotelio vascular, radicales libres.

Correspondencia: Ricardo Aurino de Pinho •

Laboratório de Fisiologia e Bioquímica do Exercício/UNESC - Av. Universitária, 1105 - Bairro Universitário - 88806-000 - Criciúma - SC - Brasil
E-mail: pinho@unesc.net

Artículo recibido el 15/10/08; revisado recibido el 19/01/09; aceptado el 03/03/09.

coronarias son determinadas por las células endoteliales, células del músculo liso vascular y elementos del tejido conectivo en las paredes arteriales. El músculo vascular es el final del camino habitual para activar el control del diámetro de las arterias y, por lo tanto, de la resistencia vascular¹⁶⁻¹⁸.

Tradicionalmente, 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 hacia el espacio intersticial. Durante los últimos 20 años, no obstante, se definieron muchas otras funciones para el endotelio, como regulación del tono vagal¹⁶, modulación de la inflamación, promoción e inhibición del crecimiento neovascular¹⁷ y modulación de la agregación plaquetaria y de la coagulación¹⁶⁻¹⁸. Adicionalmente, el endotelio es responsable de la síntesis de factores vasoconstrictores y vasodilatadores, entre los que el NO es uno de los factores relajantes de mayor importancia^{19,20}, derivados del endotelio.

En condiciones basales, en individuos sanos, hay un tono vasodilatador moderado y constante, causado por el NO endotelial, que se difunde hacia las células de la musculatura lisa vascular; si la producción basal de NO cesa, aparecerá vasoconstricción. La baja producción de NO (en varias enfermedades vasculares) reduce la perfusión tisular y promueve la formación de trombos, mientras que la alta producción produce una vasodilatación pronunciada y shock²¹.

Diversas enfermedades, como las dislipidemias, la aterosclerosis y la hipertensión arterial sistémica (HAS) presentan, en su génesis y/o en sus mecanismos fisiopatológicos, alteraciones en la función endotelial. Así, la disfunción endotelial, caracterizada por una menor producción y/o biodisponibilidad de NO, es uno de los factores que contribuyen a la aparición de las ECV^{20,22}.

La comprensión de la génesis y progresión de la aterosclerosis ha sido un factor fuertemente esclarecedor en la última década. A mediados de la década de 1970, Ross y Glomaser²³ sugirieron que la aterosclerosis coronaria comienza con una injuria en la pared arterial, que lleva a un desnudamiento del endotelio o a la descamación del revestimiento endotelial de la arteria. Complementando esta hipótesis, evidencias recientes sugieren que aún las clásicas manchas de grasa - la primera lesión común en la infancia - son una lesión inflamatoria constituida de macrófagos, monocitos derivados y linfocitos -T²⁴.

En personas sin aterosclerosis, el efecto predominante de la activación endotelial y liberación de NO es la vasodilatación. La lesión endotelial y el desnudamiento resultan en la disfunción (vasoconstricción paradójica en respuesta a agentes vasodilatadores), que parece ser el evento inicial para el desarrollo de la aterosclerosis. La disfunción endotelial precede a la aparición física de la aterosclerosis en la angiografía²⁵. El conocimiento creciente de que el diámetro de la luz de las coronarias del epicardio, de los vasos de resistencia y de las arterias periféricas mayores está alterado, en respuesta a los factores mediados por flujo y mediados por agonista (NO y endotelio-1), ha contribuido a la comprensión de la aterosclerosis. Ludmer et al²⁶ y El-Tamimi et al²⁷ primero observaron una vasoconstricción paradójica de segmentos ateroscleróticos de arterias coronarias en respuesta a la infusión de acetilcolina.

Se entiende, por lo tanto, que el daño endotelial y su disfunción son eventos iniciales de la aterosclerosis. Adicionalmente, la disfunción endotelial se reconoce también como factor importante en el síndrome coronario agudo (SCA)^{7,18,28}. Rozanski et al²⁹ compararon la respuesta del flujo sanguíneo periférico en 57 pacientes con enfermedad coronaria y en 50 sujetos aparentemente saludables, como grupo control. Los dos grupos fueron sometidos a un ejercicio físico en cinta ergométrica, y los resultados revelaron que no existe ninguna manifestación de vasodilatación inducida por el ejercicio en el grupo control. En contrapartida, 53% de los sujetos con enfermedad coronaria demostraron una vasoconstricción progresiva.

El endotelio, cuando es agredido por factores de riesgo, pierde progresivamente su función fisiológica de protección, pasando a ser fuente de elementos que participan en la progresión de la aterosclerosis. Estos daños o activación del endotelio modifican funciones reguladoras, lo que resulta en una disfunción endotelial, altera la respuesta vasodilatadora y reduce la actividad antitrombótica, ocasionando alteraciones estructurales y, obviamente, daño vascular^{6,7,30,31}.

Por lo tanto, la aterosclerosis es el prototipo de la enfermedad caracterizada, en todas sus fases, por una disfunción endotelial, que se define como una oferta insuficiente de NO, causante de estrés oxidativo, inflamación, erosión y vasoconstricción⁴.

Entre los factores que causan daño al endotelio, las especies reactivas de oxígeno (ERO) y las especies reactivas (ERN) - específicamente las derivadas del NO -, son cada vez más reconocidas como las principales responsables por comprometer la función endotelial celular y por su implicancia en la aterogénesis⁷.

Especies reactivas de oxígeno y estrés oxidativo en la EAC

Bajo condiciones fisiológicas normales, la mayoría de las ERO se produce en la cadena respiratoria mitocondrial, donde del 2% al 5% de los electrones son desviados para la producción de RL. Adicionalmente, las ERO pueden ser generadas en otros eventos bioquímicos en la célula, como, por ejemplo, en procesos inflamatorios, en el catabolismo de ácidos grasos, en la degradación de la xantina a ácido úrico y auto-oxidación de catecolaminas³². Aunque estos procesos sean normales para la vida de las células, la producción excesiva de ERO puede provocar daños a biomoléculas, (como ácidos nucleicos, proteínas y lípidos) los que, en gran extensión, pueden llevar a la muerte celular³².

La producción de RL no siempre es perjudicial para el organismo; por el contrario, es necesaria en varios procesos biológicos, como señalización celular, contracción muscular y sistema inmunológico³³. Por ejemplo, cuando las células son agredidas por algún agente estresante (que también puede ser RL), terminan produciendo RL para combatir esos agentes. El gran problema es que, cuando los niveles totales generados de RL son mayores que la capacidad de defensa, pueden ocurrir daños celulares significativos.

El aumento del estrés oxidativo puede contribuir a la patogénesis de enfermedades cardiovasculares^{2,6,7}. Estudios clínicos experimentales han sugerido que estas enfermedades

están asociadas al aumento de la formación de radicales libres y a la reducción de las defensas antioxidantes^{2,6,34}.

En la pared vascular, diferentes oxidantes pueden originarse a partir de fuentes celulares y extracelulares y de rutas enzimáticas y no enzimáticas. Las principales fuentes de RL en la pared vascular inflamada, con aceptable relevancia fisiológica en las ECV, son: NADPH oxidasa, óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) desacoplada y óxido nítrico sintasa inducible (iNOS); mieloperoxidasa, xantina oxidasa (XO), lipoxigenasa/ciclooxigenasa y cadena respiratoria/ fosforilación oxidativa^{2,7,35}.

Actualmente, el mecanismo más importante, por el cual se cree que el estrés oxidativo altera la función endotelial es la inactivación del NO por los aniones superóxidos y lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDLs-ox). Estos RL desactivan los receptores endoteliales para acetilcolina, serotonina, trombina, bradiquinina y otros mediadores, disminuyendo la estimulación de la NOS en las células endoteliales y, consiguientemente, reduciendo la producción de NO, perjudicando la relajación de las células musculares lisas y predisponiendo a la formación de la placa aterosclerótica⁶.

Además, la producción de ERO puede reaccionar con la molécula de NO y producir el anión peroxinitrito (ONOO⁻) y dióxido de nitrógeno, iniciando así la peroxidación lipídica y potencializando la lesión inflamatoria en células vasculares, disminuyendo la disponibilidad de NO para las células y favoreciendo los procesos tromboembólicos^{2,35}.

La modificación oxidativa de lipoproteínas circulatorias por RL, particularmente las lipoproteínas de baja densidad (LDL), parece ser bastante importante para el desarrollo de lesiones ateroscleróticas, principalmente la oxidación de ácidos grasos poliinsaturados en el LDL, que parece ocurrir dentro de las lesiones ateroscleróticas. Siguiendo el proceso de oxidación, LDL-ox estimula la migración de monocitos circulantes hacia el espacio subendotelial y también causa lesión en la célula endotelial. La LDL-ox es capturada entonces por macrófagos, más rápidamente que lo normal, para formar células espumosas cargadas de colesterol. Este proceso histológico prematuro lleva al desarrollo de placas ateroscleróticas^{6,7,35}.

Además, la propia LDL-ox es citotóxica para las células endoteliales. Ella también promueve la expresión de citocinas, es pro-inflamatoria, causa inhibición de la eNOS, provoca vasoconstricción y adhesión y aumenta la agregación plaquetaria^{2,7,15}.

Factores de riesgo para aterosclerosis, como tabaquismo, *diabetes mellitus*, hipertensión, hipercolesterolemia y otros, se asocian con el aumento de la producción de RL. La producción excesiva de ERO promueve la producción directa de especies citotóxicas y la inactivación de NO^{2,6}. Esa inactivación lleva a la pérdida de los efectos protectores del NO, como regulación del tono arterial, inhibición de la inflamación local y de la coagulación, como también de la proliferación celular¹⁶⁻¹⁸.

El efecto protector del NO en la aterosclerosis ocurre mediante la inhibición de la oxidación de las moléculas de LDL colesterol y del impedimento de la agregación plaquetaria. El mecanismo por el cual el NO impide la

formación de la molécula de LDL-ox se da por medio de su acción antioxidante, impidiendo la formación de aniones superóxidos, que promueven la oxidación de la molécula de LDL colesterol^{36,37}. La acción antiagregante del NO se debe a su unión con la molécula de guanilatociclasa. Ella induce la formación de guanilato monofosfato cíclico (GMPc), que promueve la reducción de la concentración de iones calcio dentro de la plaqueta, inhibiendo su activación y agregación³⁸.

La pérdida de NO perjudica estos mecanismos protectores, y contribuye al desarrollo de la aterosclerosis. Se cree que el estrés oxidativo induce a una disfunción endotelial en la aterosclerosis coronaria por el aumento de la degradación e inhibición de la síntesis de NO¹².

Ejercicio físico y estrés oxidativo

Tasas metabólicas elevadas como resultado del ejercicio físico pueden aumentar dramáticamente el consumo de oxígeno ($VO_{2\text{máx}}$) en hasta 20 veces, en relación a los valores de reposo³⁹. Ese aumento está seguido por un concomitante aumento en la producción de ERO⁴⁰. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que el entrenamiento de *endurance* aumenta las defensas antioxidantes, así como la capacidad oxidativa del músculo⁴⁰⁻⁴².

El estrés oxidativo ha sido asociado a la disminución de la performance, fatiga, daño muscular y exceso de entrenamiento. Por esa razón, algunos investigadores^{8,39,41,43} sugieren que reducir el estrés oxidativo puede mejorar la tolerancia al ejercicio, así como la performance física.

Aunque los beneficios del aumento en el $VO_{2\text{máx}}$ estén bien establecidos, se verifica una paradoja bioquímica. El aumento en el consumo máximo de O_2 es esencial para la aptitud cardiovascular y performance, pero el aumento en el consumo de O_2 durante el ejercicio físico provoca un concomitante aumento en la producción de RL. Dependiendo del tipo y de la intensidad del ejercicio, se han propuesto varios mecanismos en la generación de ERO, dentro de los cuales se destacan:

1) *Aumento en la producción de anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) en la cadena respiratoria* - una de las principales fuentes de RL durante el ejercicio físico es la descarga de electrones que ocurre en la cadena de transporte de electrones. El aumento en el consumo de oxígeno por parte de los tejidos durante el ejercicio intenso, teóricamente, llevaría a un aumento proporcional de $O_2^{\cdot-}$ y, por consiguiente, provocaría un aumento en la peroxidación de lípidos mitocondriales, pérdida de grupos tioles en proteínas e inactivación de enzimas oxidativas³³.

2) *Activación de la xantina oxidasa (XO)* - La XO cataliza la degradación del monofosfato de adenosina (AMP) durante el trabajo muscular isquémico, llevando al aumento en la producción de $O_2^{\cdot-}$. Durante la isquemia, el AMP, formado a partir del ATP (trifosfato de adenosina) por la reacción de adenilato quinasa, es degradado a hipoxantina. La XO es convertida y, de esta forma, reducida a xantina deshidrogenasa durante la isquemia por proteasas intramusculares, las que necesitan Ca^{+2} . La XO convierte la hipoxantina a xantina y ácido úrico, usando el oxígeno molecular como receptor de electrones, formando así el $O_2^{\cdot-}$. En condiciones aeróbicas,

el oxígeno suficiente asegura que el ATP sea repuesto vía fosforilación oxidativa mitocondrial y que la hipoxantina y la xantina sean, primeramente, convertidas a ácido úrico por medio de la xantina deshidrogenasa. Además, el músculo esquelético tiene baja actividad de la XO. Sin embargo, la XO puede ser un importante camino cuando el músculo presenta un déficit de adenina dinucleótido. Esta situación, teóricamente, puede ocurrir durante la isquemia, ejercicio isométrico, déficit de O_2 y ejercicios con limitación vascular de flujo sanguíneo⁴⁴.

3) *Activación de células polimorfonucleares* - Las células fagocíticas, principalmente neutrófilos y macrófagos, realizan un rápido consumo de oxígeno, proceso conocido como *respiratory burst*. Este proceso constituye una de las fuentes de formación de superóxido, peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo, ácido hipocloroso y peroxinitrito⁴⁵. Además de presentar una acción antitumoral, algunos de estos intermediarios reactivos derivados del oxígeno participan directamente en la defensa del huésped contra bacterias, virus, protozoarios y hongos³³.

El *respiratory burst* resulta de la actividad de la NADPH oxidasa, una enzima que cataliza la transferencia de electrones de la NADPH al O_2 formando superóxido. En presencia de la superóxido dismutasa (SOD), el superóxido se dismuta, formando un importante agente microbicida, el peróxido de hidrógeno⁴⁵. El peróxido de hidrógeno puede ser catalizado por la mieloperoxidasa, presente principalmente en los neutrófilos, dando origen a una toxina aún más potente en su acción microbicida, denominada ácido hipocloroso (HOCl)⁴⁶. Una vez formado, el HOCl tiende a oxidar aminoácidos y sintetizar cloraminas. Estos últimos derivados pierden Cl⁻ y CO₂, formando aminas que son hidrolizadas para producir aldehídos. En el caso de la treonina, el hidroxialdehído resultante sufre una deshidratación y origina la acroleína (substancia cancerígena que destruye fibras elásticas e irrita mucosas)⁴⁶. El HOCl reacciona aún con el peróxido de hidrógeno, formando oxígeno singlet ($1O_2$). Existe aún la posibilidad de formar radical hidroxilo ($\cdot OH$) mediante la reacción de Haber-Weiss³².

La neutrofilia inducida por el ejercicio ocurre como resultado de la migración de neutrófilos provenientes de los tejidos endoteliales (mediada por catecolaminas) y de la médula ósea (mediada por el cortisol)⁴⁷. Esto produce la remoción de proteínas y células dañadas y muertas. Aún cuando se trata de una reacción deseable, si no está bien regulada, puede ser una de las causas de inflamaciones agudas. Ello ocurre debido a un gran aumento en la producción de mediadores proinflamatorios (interleuquinas 1, 8, TNF-alfa) y prostaglandinas, que lleva a la inducción y a la intensificación de un proceso inflamatorio adicional, aumentando la producción de ERO (activadores del factor de transcripción NF- κB)⁴⁸.

No obstante, aunque el ejercicio intenso induzca a una alteración significativa en la producción de ERO, estudios recientes muestran que el ejercicio físico regular de *endurance* puede tornar más eficiente el sistema de defensa antioxidante y mejorar la capacidad oxidativa de los sistemas orgánicos, estableciendo un equilibrio entre los daños inducidos por las ERO y los sistemas de reparación antioxidantes³⁹⁻⁴³.

Ejercicio físico y endotelio

Numerosos estudios indican que ejercicios moderados a intensos se asocian con una reducción significativa en la incidencia de eventos cardiovasculares, posicionando al ejercicio físico como una importante modalidad terapéutica en la prevención y pronóstico de estas enfermedades^{49,50}. En los últimos años, se han referido diversos beneficios del ejercicio regular para portadores de cardiopatía, además de la mejora en la capacidad funcional⁵¹.

Realizar ejercicio constituye un estrés fisiológico para el organismo, en función del gran aumento de la demanda energética en relación al reposo, lo que provoca gran liberación de calor e intensa modificación del ambiente químico muscular y sistémico. Consiguientemente, la exposición regular al ejercicio a lo largo del tiempo (entrenamiento físico) promueve un conjunto de adaptaciones morfológicas y funcionales que confieren mayor capacidad al organismo para responder al estrés proporcionado por el ejercicio. Es importante destacar que los efectos crónicos del ejercicio dependen, fundamentalmente, de una adaptación periférica, que comprende tanto un mejor control y distribución del flujo sanguíneo como adaptaciones específicas de la musculatura esquelética⁵².

Gran parte de los pacientes con ECV establecida refiere disminución de la capacidad funcional, que se relaciona con reducción del VO_{2max} obtenido durante la realización del test ergoespirométrico. En estos pacientes, la capacidad de ejercicio está determinada por la compleja interacción entre los sistemas cardiovascular, respiratorio, metabólico y muscular, sumada a la modulación por el sistema nervioso autónomo (SNA). De esta forma, cualquier desequilibrio en esta interacción puede disminuir la capacidad funcional del individuo⁵³.

El conocimiento que involucra la relación entre ejercicio físico y la prevención primaria y secundaria de la EAC ha sido ya ampliamente discutido, y los resultados de numerosos estudios muestran el impacto del ejercicio físico en el tratamiento de esta patología^{54,55}. Entre muchos estudios, puede destacarse dos meta-análisis que confirmaron una importante reducción del 20% al 25% en la mortalidad por ECV en pacientes sometidos a rehabilitación cardíaca^{56,57}.

Estudios en seres humanos y en animales de laboratorio muestran que el *shear stress* (fuerza que ejerce la sangre sobre la pared de las arterias), inducido por el ejercicio físico, es un poderoso estímulo para la liberación de factores vaso-relajantes producidos por el endotelio vascular, como el NO. Quedó demostrado que el entrenamiento físico moderado aumenta la relajación de la musculatura lisa vascular y no vascular, y que esa mayor relajación se debe a la mayor producción de NO por las células endoteliales, en respuesta al ejercicio físico^{12,58-60}. Además, se observó que el *shear stress* inducido por el ejercicio físico aumenta la expresión de la NOS endotelial y neuronal⁶⁰⁻⁶³.

Así, durante el ejercicio físico, ocurre un aumento del débito cardíaco y redistribución del flujo sanguíneo hacia la musculatura esquelética y la circulación coronaria. Ese mecanismo está mediado por la eNOS, cuya expresión genética puede potenciarse con ejercicios aeróbicos regulares^{62,64}.

Según Taddei et al⁶⁵, el entrenamiento físico puede

prevenir la disfunción endotelial ajustando la disponibilidad de NO consiguiendo a la prevención del estrés oxidativo. Estas evidencias sugieren que el ejercicio físico puede prevenir o atenuar la caída en la vasodilatación endotelio-dependiente.

De esa forma, los efectos benéficos de la práctica de ejercicio regular sobre las ECV se asocian, principalmente, a la mayor producción de agentes vasodilatadores derivados del endotelio, con consiguiente reducción en la resistencia vascular periférica, disminución de los niveles de LDL colesterol e inhibición de la agregación plaquetaria^{22,60}.

Resultados de estudios recientes demuestran que el entrenamiento físico provoca mejora significativa en la perfusión miocárdica¹. Entre los componentes implicados, pueden citarse:

1) *La función endotelial* - El aumento frecuente de la presión transmural en el vaso sanguíneo, a causa del ejercicio repetido, lleva a la mejora en el funcionamiento endotelial, facilitando la perfusión miocárdica. Este mecanismo de vasodilatación, mediado por la acción endotelial, se ha descrito como una de las principales adaptaciones vasculares provocadas por el entrenamiento físico^{49,59,62,66}. Existen, además, estudios con animales que demuestran la mejora en la vaso-relajación del endotelio, debida al ejercicio físico⁶⁰.

2) *Velocidad de síntesis y de degradación de NO* - En el intento de compensar la formación de peroxinitrito, las células musculares lisas presentes en el vaso producen una enzima antioxidante, la SOD, que bloquea la acción de los RL, disminuyendo de esa forma la degradación del NO. Estudios en animales y en humanos han demostrado que el entrenamiento físico aumenta la expresión de esta enzima antioxidativa, así como la producción y de la NOS^{12,67}.

3) *La microcirculación* - Algunos estudios han lanzado la hipótesis de que el entrenamiento físico también estimularía la producción de NO en la microcirculación, con la consiguiente acción vasodilatadora. Las evidencias muestran que la capacidad vasodilatadora de los vasos de resistencia (microcirculación) se intensifica luego de cuatro semanas de entrenamiento, siendo este hecho de fundamental importancia para la perfusión miocárdica^{59,62,63}. Los resultados del estudio realizado por Yoshinaga et al⁶⁸ - que presentan diferencias entre la mejora de las reservas de flujo coronario en segmentos anormales y normales luego del entrenamiento físico - reflejan esta acción vasodilatadora de la microcirculación. Estos autores creen que las respuestas del ejercicio en la microcirculación son multifactoriales y complejas, y que implican también la función del músculo liso, la función endotelial, la densidad capilar, la regresión de la enfermedad y la circulación colateral.

4) *Regresión de lesiones arterioscleróticas* - Algunos estudios demostraron que el ejercicio físico, asociado al control de los niveles de colesterol (dieta hipograsa), atenúa la progresión de las lesiones coronarias en el largo plazo (cuatro a seis años de ejercicio), pudiendo llevar a la regresión de la placa arteriosclerótica. Este fenómeno, considerado por muchos controvertido, presenta indiscutiblemente la posibilidad de mejora en la perfusión del miocardio⁶⁹⁻⁷¹. Por otro lado, el beneficio del ejercicio físico realizado en corto plazo es incierto⁷².

5) *Neoformación de vasos colaterales* - Investigaciones en

animales demostraron que el estrechamiento del calibre de las arterias coronarias promueve la aparición de circulación colateral, y que este aumento en la circulación se potencia cuando estos animales son sometidos a un programa de ejercicio^{70,71}. No obstante, estudios de perfusión miocárdica con centellografía han presentado resultados conflictivos en pacientes coronarios sometidos a un programa regular de ejercicio. Frente a los hechos, se observa que el efecto del entrenamiento en la formación de vasos colaterales es aún incierto^{63,68,69,73}. En modo general, estudios angiográficos en humanos encontraron dificultades para probar el aumento de la circulación colateral en pacientes coronarios sometidos al ejercicio físico, hecho que puede ser justificado por la incapacidad de este examen para identificar arterias colaterales de pequeño tamaño (< 100 μ m).

6) *Reducción de la viscosidad sanguínea* - El ejercicio físico realizado de forma regular provoca un aumento en el volumen plasmático, además de reducción de algunas proteínas plasmáticas, como el fibrinógeno y las globulinas, proceso definido como hemodilución crónica^{74,75}. A pesar de este aumento del volumen plasmático, no existe consenso en relación a la caída del hematocrito con el ejercicio crónico^{75,76}. Paralelamente, ocurre una reducción de la viscosidad plasmática, que puede alcanzar hasta un 8% en atletas de *endurance*^{75,77}. Sin embargo, esta disminución de la viscosidad con el ejercicio físico no fue demostrada en pacientes coronarios, permaneciendo la duda sobre el real efecto del ejercicio físico sobre la viscosidad sanguínea en estos pacientes^{73,78}.

7) *Aumento del tiempo de perfusión diastólica* - En un estudio realizado con pacientes coronarios sometidos a un programa regular de ejercicio físico, se observó disminución de la frecuencia cardíaca basal, con mayor tiempo de perfusión diastólica en reposo. De la misma forma, este aumento del tiempo de perfusión diastólica se manifestó en el pico de ejercicio, atenuando las manifestaciones isquémicas en el electrocardiograma (ECG)^{63,79}.

Por lo tanto, se sabe claramente que el ejercicio físico mejora la capacidad física, la tolerancia al ejercicio y los síntomas en pacientes con EAC, reduciendo las tasas de mortalidad. No obstante, los mecanismos bioquímicos por los que estos beneficios se establecen aún no están completamente comprendidos. A pesar de que la mejora de la función endotelial constituye el fenómeno más precoz (de cuatro a seis semanas) del aumento del flujo coronario en individuos entrenados, es precipitado asegurar que este sea el único mecanismo implicado en la mejora de la perfusión miocárdica^{1,68}.

Consideraciones finales

Frente a lo expuesto, queda claro el papel que el estrés oxidativo ejerce en la génesis y progresión de las ECV como la EAC. Entre las numerosas intervenciones terapéuticas empleadas para estas enfermedades, el ejercicio físico despunta como una importante herramienta en la manutención y/o recuperación de la función endotelial, siendo sus beneficios bastante documentados en la literatura actual.

Sin embargo, serán necesarios más estudios, a fin de que se puedan aclarar todos los mecanismos involucrados en esta

acción terapéutica. También es preciso que se permita un análisis de la intensidad de entrenamiento más adecuada para estos pacientes, sirviendo de orientación para profesionales que trabajan con prescripción y orientación del ejercicio físico para individuos con ECV, buscando la reducción de la Prevalencia de estas enfermedades en la población mundial.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Referencias

1. Franco FGM, Matos LDNJ. Exercício físico e perfusão miocárdica. In: Negrão CE, Barreto AC (eds). *Cardiologia do exercício: do atleta ao cardiopata*. São Paulo: Manole; 2005. p. 179-259.
2. Stocker R, Kearney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol*. 2004; 84 (4): 1381-478.
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). [homepage na Internet]. Síntese de indicadores sociais 2002 [Citado 2006 abril 10]. Síntese de Indicadores Sociais confirma as desigualdades da sociedade brasileira. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>.
4. Hermann J, Lerman A. The endothelium: dysfunction and beyond. *J Nucl Cardiol*. 2001; 8: 197-206.
5. Tsao 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: 947-53.
6. Antoniadis C, Tousoulis D, Tentolouris C, Toutouzias P, Stefanadis C. Oxidative stress, antioxidant vitamins, and atherosclerosis. *Herz*. 2003; 28: 628-38.
7. Singh U, Jialal I. Oxidative stress and atherosclerosis. *Pathophysiology*. 2006; 13: 129-42.
8. Polidori MC, Mecocci P, Cherubini A, Senin U. Physical activity and oxidative stress during aging. *Int J Sports Med*. 2000; 21: 154-7.
9. MacNee W, Rahman I. Is oxidative stress central the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? *Trends Mol Med*. 2001; 7: 55-62.
10. Sureda A, Ferrer MD, Tauler P, Romaguera D, Drobnic F, Pujol P, et al. Effects of exercise intensity on lymphocyte H₂O₂ production and antioxidant defences in soccer players. *Br J Sports Med*. 2009; 43 (3): 186-90.
11. Reid MB. Free radicals and muscle fatigue: Of ROS, canaries, and the IOC. *Free Radic Biol Med*. 2008; 44 (2): 169-79.
12. 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: 530-5.
13. Farsidfard 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.
14. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum Ø, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 2007; 115: 3086-94.
15. Sánchez-Quesada JL, Ortega H, Payés-Romero A, Serrat-Serrat J, González-Sastre F, Lasunción MA, et al. LDL from aerobically-trained subjects shows higher resistance to oxidative modification than LDL from sedentary subjects. *Atherosclerosis*. 1997; 132: 207-13.
16. Laughlin MH, Oltman CL, Bowles DK. Exercise training-induced adaptations in the coronary circulation. *Med Sci Sports Exerc*. 1998; 30: 352-60.
17. Brown MD. Exercise and coronary vascular remodelling in the healthy heart. *Exp Physiol*. 2003; 88 (5): 645-58.
18. Linke A, Erbs S, Hambrecht R. Exercise and the coronary circulation-alterations and adaptations in coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006; 48 (4): 270-84.
19. Johnstone MH, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager BK. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 1999; 88: 2510-6.
20. Rush JW, Ford RJ. Nitric oxide, oxidative stress and vascular endothelium in health and hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2007; 37 (1-2): 185-92.
21. Desjardins F, Balligand JL. Nitric oxide-dependent endothelial function and cardiovascular disease. *Acta Clin Belg*. 2006; 61 (6): 326-34.
22. Kingwell BA. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *Exp Biol*. 2000; 14: 1685-96.
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: 1332-9.
24. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995; 15 (9): 1512-31.
25. 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: 833-43.
26. Ludmer PL, Selwyn 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: 1046-51.
27. 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.
28. Davies MJ. Going from immutable to mutable atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol*. 2001; 88: 2-9.
29. 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: 2084-9.
30. De Meyer G, Herman AG. Vascular endothelial dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis*. 1997; 39: 325-42.
31. Greig D, Castro P, Gabrielli L, Miranda R, Verdejo H, Alcaíno H, et al. Inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. *Rev Med Chil*. 2008; 136 (6): 687-93.
32. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. 4th ed. Oxford: University Press; 2007.
33. Matsuo M, Kaneko T. The chemistry of reactive oxygen species and related free radicals. In: Radak Z. (ed.). *Free radicals in exercise and aging*. Champaign: Human Kinetics; 2001. p. 1-33.

34. Lorgeril M, Salen P, Accominotti M. Dietary and blood antioxidants in patients with chronic heart failure: insights into the potential importance of selenium in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001; 3 (6): 661-9.
35. 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.
36. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol.* 1999; 31: 61-74.
37. Thomas SR, Chen K, Keaney JF Jr. Oxidative stress and endothelial nitric oxide bioactivity. *Antioxid Redox Signal.* 2003; 5 (2): 181-94.
38. Hobbs AJ, Moncada S. Antiplatelet properties of a novel, non-NO-based soluble guanylate cyclase activator. *Vascul Pharmacol.* 2003; 40: 149-54.
39. Carmeli E, Laviam G, Reznick AZ. The role of antioxidant nutrition in exercise and aging. In: Radák Z, (ed.). *Free radicals in exercise and aging.* Champaign: Human Kinetics; 2000. p. 73-115.
40. Alessio HM, Goldfarb AH. Lipid peroxidation and scavenger enzymes during exercise: adaptative response to training. *J Appl Physiol.* 1988; 64: 1333-6.
41. Radák Z, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Ohno H, Sasvári M, et al. The effect of exercise training on oxidative damage of lipids, proteins, and dna in rat skeletal muscle: evidence for beneficial outcome. *Free Radic Biol Med.* 1999; 27 (1-2): 69-74.
42. Terblanche SE. The effects of exhaustive exercise on the activity levels of catalase in various tissues of male and female rats. *Cell Biol Int.* 2000; 23: 749-53.
43. Powers SK, Ji LL, Leeuwenburg C. Exercise training-induced alterations in skeletal muscle antioxidant capacity: a brief review. *Med Sci Sports Exerc.* 1999; 31: 987-97.
44. Ji LL. Aging and acute exercise enhance free radical generation in rat skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 1999; 87: 465-70.
45. Iles KE, Forman HJ. Macrophage signaling and respiratory burst. *Immunol Res.* 2002; 26: 95-106.
46. König D, Berg A. Exercise and oxidative stress: is there a need for additional antioxidants. *Sportmedizin.* 2002; 3: 6-15.
47. Trevor CC, Sandy SH. Effects of a 7-day eccentric training period on muscle damage and inflammation. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33: 1732-8.
48. Mastaloudis, Morrow JD, Hopkins DW, Devaraj S, Traber MG. Antioxidant supplementation prevents exercise-induced lipid peroxidation, but not inflammation, in ultramarathon runners. *Free Radic Biol Med.* 2004; 36: 1329-41.
49. 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: 454-60.
50. 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: 716-25.
51. Araújo CGS, Carvalho T, Castro CLB, Costa RV, Moraes RS, Oliveira JAF, et al. Normatização dos equipamentos e técnicas da reabilitação cardiovascular supervisionada. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 83: 448-52.
52. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de reabilitação cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84 (5): 431-40.
53. Stone JA, Cyr C, Friesen M, Kennedy-Symonds H, Stene R, Smilovitch M. Canadian guidelines for cardiac rehabilitation and atherosclerotic heart disease prevention: a summary. *Can J Cardiol.* 2001; 17: 3B-30B.
54. Fattiroli F, Cartei A, Burgisser C, Mottino G, Del Lungo F, Oldridge N, et al. Aims, design and enrollment rate of the Cardiac Rehabilitation in Advanced Age (CR-AGE) randomized, controlled trial. *Aging (Milano).* 1998; 10 (5): 368-76.
55. Marchionni N, Fattiroli 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.
56. Oldridge NB, Guyatt G, Fischer M, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction: combined experience of randomized clinical trials. *JAMA.* 1988; 260: 945-50.
57. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS Jr, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation.* 1989; 80: 234-44.
58. Griffin KL, Laughlin MH, Parker JL. Exercise training improves endothelium mediated vasorelaxation after chronic coronary occlusion. *J Appl Physiol.* 1999; 87: 1948-56.
59. Rush JW, Denniss SG, 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.
60. Laufs U, Wassmann S, Czech T, Münzel T, Eisenhauer M, Böhm M, et al. Physical inactivity increases oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 809-14.
61. Roberts K, Barnard RJ, Jasman A, Balon TW. Acute exercise increase nitric oxide synthase activity in skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1999; 277: 390-4.
62. 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.
63. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev.* 2008; 88 (3): 1009-86.
64. Shen W, Zhang X, Wolin MS, Sessa W, Hintze TH. Nitric oxide production and NO synthase gene expression contribute to vascular regulation during exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1995; 8: 1125-34.
65. 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: 2896-901.
66. Griffin KL, Woodman CR, Price EM, Laughlin MH, Parker JL. Endothelium-mediated relaxation of porcine collateral-dependent arterioles is improved by exercise training. *Circulation.* 2001; 104: 1393-8.
67. 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: 1631-9.
68. Yoshinaga K, Beanlands RSB, DeKemp RA, Lortie M, Morin J, Aung M, et al. Effect of exercise training on myocardial blood flow in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J.* 2006; 151: 1324.e18
69. Niebauer J, Hambrecht R, Marburger C, Hauer K, Velich T, Von Hodenberg 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.
70. Linke A, Möbius-Winkler S, Hambrecht R. Exercise training in the treatment of coronary artery disease and obesity. *Herz.* 2006; 31 (3): 224-33.
71. Hilberg T. Physical activity in the prevention of cardiovascular diseases: epidemiology and mechanisms. *Hamostaseologie.* 2008; 28 (1): 9-15.
72. Gunning MC, Walker J, Eastick S, Bomanji JB, Ell PJ, Walker JM. Exercise training following myocardial infarction improves myocardial perfusion assessed by thallium-201 scintigraphy. *Int J Cardiol.* 2002; 84 (2-3): 233-9.
73. Reinhart WH, Dziekan G, Goebbels U, Myers J, Dubach P. Influence of exercise training on blood viscosity in patients with coronary artery disease and impaired left ventricular function. *Am Heart J.* 1998; 135 (3): 379-82.
74. Letcher RL, Pickering TG, Chien S, Laragh JH. Effects of exercise on plasma viscosity in athletes and sedentary normal subjects. *Clin Cardiol.* 1981; 4 (4): 172-9.
75. El-Sayed MS, Ali N, El-Sayed Ali Z. Haemorheology in exercise and training. *Sports Med.* 2005; 35 (8): 649-70.
76. Ernst E, Matrai A, Aschenbrenner E. Blood rheology in athletes. *J Sports Med Phys Fitness.* 1985; 25 (4): 207-10.
77. Charm SE, Paz H, Kurland GS. Reduced plasma viscosity among joggers compared with non-joggers. *Biorheology.* 1979; 16 (3): 185-9.
78. Bacon SL, Ring C, Hee FL, Lip GY, Blann AD, Lavoie KL, et al. Hemodynamic, hemostatic, and endothelial reactions to psychological and physical stress in coronary artery disease patients. *Biol Psychol.* 2006; 71 (2): 162-70.
79. Feigl EO. Coronary physiology. *Physiol Rev.* 1983; 63: 1-205.